



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105407728 A

(43) 申请公布日 2016. 03. 16

(21) 申请号 201480041434. 4

C12Q 1/68(2006. 01)

(22) 申请日 2014. 07. 21

C12N 1/20(2006. 01)

(30) 优先权数据

C40B 40/12(2006. 01)

61/856, 711 2013. 07. 21 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2016. 01. 21

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2014/047491 2014. 07. 21

(87) PCT国际申请的公布数据

W02015/013214 EN 2015. 01. 29

(71) 申请人 霍勒拜欧姆公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 科琳·卡特克利菲 约翰·S·艾德

詹姆斯·H·布拉德

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理

有限公司 11262

代理人 郑霞

(51) Int. Cl.

A01N 63/00(2006. 01)

权利要求书4页 说明书44页

序列表162页 附图8页

(54) 发明名称

用于微生物组表征、监测和治疗的方法和系统

(57) 摘要

本公开内容提供了对微生物组进行谱分析的方法和用于治疗的治疗组合物。此外,本文提供的方法、系统、组合物和试剂盒针对评估或预测受试者的健康状况。一些实施方案包括生成报告。

1. 一种对微生物进行分类的方法,其包括:
获得包含在第一微生物的单一读长内的 16S 或 23S 核糖体亚基的核酸序列;和
将第一微生物的所述核酸序列与参考进行比较;以及
基于所述比较在菌株水平上鉴定第一微生物。
2. 一种对受试者中的微生物组进行谱分析的方法,其包括:
从由所述受试者获得的生物样品中的至少一种微生物获得 16S 核糖体亚基的核酸序列;
基于获得的核酸序列分析所述生物样品中的所述至少一种微生物;以及
基于所述分析确定该微生物组的谱。
3. 一种对受试者中的微生物组进行谱分析的方法,其包括:
从由所述受试者获得的生物样品中的至少一种微生物获得 16S 和 23S 核糖体亚基的核酸序列;
基于获得的序列分析所述生物样品中的所述至少一种微生物;以及
基于所述分析确定所述受试者中的微生物组的谱。
4. 根据权利要求 2 或 3 所述的方法,其中基于对 50 种或更少的微生物、55 种或更少的微生物、60 种或更少的微生物、65 种或更少的微生物、70 种或更少的微生物、75 种或更少的微生物、80 种或更少的微生物、85 种或更少的微生物、90 种或更少的微生物、100 种或更少的微生物、200 种或更少的微生物、300 种或更少的微生物、400 种或更少的微生物、500 种或更少的微生物、600 种或更少的微生物、700 种或更少的微生物或者 800 种或更少的微生物确定所述受试者中的微生物组的谱。
5. 根据权利要求 2 或 3 所述的方法,其中确定所述受试者中的微生物组的谱基于测量具有大于 70% 的准确度。
6. 根据权利要求 2 或 3 所述的方法,其还包括从在至少两个不同时间点采集的生物样品中的至少一种微生物获得核酸序列。
7. 一种确定指示受试者健康状况的代谢途径的方法,其包括:
从来自受试者的生物样品获得 RNA 序列,使得整个转录物被包含在单一读长中;
通过测序方法分析所述转录物;
将经测序的转录物与参考进行比较;以及
确定指示健康状况的代谢途径。
8. 根据前述权利要求中任意一项所述的方法,其中所述分析使用长读测序平台。
9. 一种治疗受试者的疾病的方法,其包括:
(a) 测量从所述受试者获得的生物样品中的微生物组谱,其中所述微生物组谱包含至少一种微生物;
(b) 基于所述测量检测该受试者中所述疾病的存在与否;以及
(c) 基于所述检测治疗该受试者的疾病。
10. 根据前述权利要求中任意一项所述的方法,其中所述测量包括使用免疫测定、流式细胞术测定、生物芯片测定、微阵列测定和测序测定中的至少一个。
11. 根据前述权利要求中任意一项所述的方法,其中所述测量包括检测或测量微生物的水平。

根据前述权利要求中任意一项所述的方法,其中所述测量包括检测或测量微生物上的标志物的水平。

12. 一种方法,其包括:

(a) 获得包含对从受试者获得的生物样品中微生物组小组的进行的测量的数据,其中所述微生物组小组包含至少两种微生物;

(b) 基于所述测量数据生成所述微生物组小组的微生物组谱;

(c) 将所述微生物组小组的所述微生物组谱与参考谱进行比较;以及

(d) 基于所述比较确定所述受试者中的疾病状况的可能性。

13. 一种方法,其包括:

(a) 获得包含对从受试者获得的生物样品中微生物组小组的进行的测量的数据,其中所述微生物组小组包含至少两种微生物;

(b) 基于所述测量数据生成所述微生物组小组的微生物组谱;

(c) 将所述微生物组小组的所述微生物组谱与参考的阈值水平进行比较;以及

(d) 基于所述微生物组小组的参考的至少一个阈值水平的所述比较,确定所述受试者中的疾病状况的可能性。

14. 一种诊断受试者的疾病的方法,其包括:

(a) 测量从所述受试者获得的生物样品中的微生物小组,其中所述微生物组小组包含至少一种微生物;

(b) 基于所述测量检测所述受试者中疾病的存在与否;以及

(c) 基于所述检测向该受试者推荐用于治疗所述疾病的至少一种基于微生物的治疗剂或美容剂。

15. 根据前述权利要求中任意一项所述的方法,其中所述生物样品包括血液、唾液、颊拭子、皮肤、细胞、尿、粪便、体液、阴道分泌物或病变渗出物。

16. 根据权利要求 14 所述的方法,其还包括以大于 70% 的灵敏度检测所述疾病状态的存在与否。

17. 根据权利要求 14 所述的方法,其包括以大于 70% 的灵敏度和特异性检测所述疾病状态的存在与否。

18. 根据权利要求 14 所述的方法,其包括以大于 75%、80%、85%、90% 或 95% 的灵敏度检测所述疾病状态的存在与否。

19. 根据权利要求 14 所述的方法,其包括以大于 75%、80%、85%、90% 或 95% 的灵敏度和特异性检测所述疾病状态的存在与否。

20. 根据前述权利要求中任意一项所述的方法,其中所述受试者是人类受试者。

21. 根据前述权利要求中任意一项所述的方法,其中所述受试者对于疾病而言是无症状的。

22. 根据前述权利要求中任意一项所述的方法,其中所述受试者呈现出至少一种对于所述疾病的临床症状。

23. 根据前述权利要求中任意一项所述的方法,其中所述疾病状态是不良临床结果、良好的临床结果、高疾病风险、低疾病风险、完全响应、部分响应、病情稳定、无响应或被推荐用于疾病处置的治疗。

24. 一种用于确定受试者中的微生物组谱的计算机系统,所述计算机系统包括:

(a) 用于接收包含对来自所述受试者生物样品的微生物小组的进行的测量的数据的存储单元,其中所述微生物小组包含微生物的至少一种标志物;

(b) 用于根据前述权利要求中任意一项所述的方法分析所述测量数据的计算机可执行指令;以及

(c) 用于基于所述分析确定该受试者中至少一种疾病的存在与否的计算机可执行指令。

25. 根据权利要求 21 所述的计算机系统,其还包括计算机可执行指令以生成关于所述受试者中至少一种疾病的存在与否的报告。

26. 一种计算机可读介质,其包括:

(a) 用于分析包含对来自从受试者获得的生物样品的微生物组谱的进行的测量的数据的计算机可执行指令,其中所述微生物组谱包含选自至少一种微生物的至少一种标志物;以及

(b) 用于基于所述分析确定该受试者中至少一种疾病的存在与否的计算机可执行指令。

27. 根据权利要求 21 所述的计算机系统,其还包括被配置为向用户传送或显示所述报告的用户界面。

28. 一种试剂盒,其包含:

(a) 用于测量从受试者获得的生物样品中的微生物组谱的一种或多种组合物,其中所述微生物组谱包含至少一种微生物的至少一种标志物;以及

(b) 用于执行根据前述权利要求中任意一项所述的方法的指令。

29. 根据权利要求 28 所述的试剂盒,其还包含根据权利要求 21 所述的计算机可读介质。

30. 根据权利要求 14 所述的方法,其中所述微生物小组包含 2 种或更少的微生物、3 种或更少的微生物、4 种或更少的微生物、5 种或更少的微生物、6 种或更少的微生物、7 种或更少的微生物、8 种或更少的微生物、9 种或更少的微生物、10 种或更少的微生物、11 种或更少的微生物、不多于 12 种微生物、13 种或更少的微生物、14 种或更少的微生物、15 种或更少的微生物、16 种或更少的微生物、18 种或更少的微生物、19 种或更少的微生物、20 种或更少的微生物、25 种或更少的微生物、30 种或更少的微生物、35 种或更少的微生物或者 40 种或更少的微生物。

31. 根据前述权利要求中任意一项所述的方法,其中所述疾病选自 IBD、早产、肥胖、糖尿病足溃疡、菌血症、痤疮、婴儿腹绞痛、II 型糖尿病、艰难梭菌、IBS、哮喘、自闭症、银屑病、变态反应、心血管疾病、癌症抑郁症、囊性纤维化、多发性硬化、尿路感染、放射性肠炎、药物代谢、慢性疲劳、I 型糖尿病、口臭和龋齿。

32. 根据前述权利要求中任意一项所述的方法,其中所述生物样品包含选自下组的微生物组:皮肤微生物组、脐带微生物组、阴道微生物组、结膜微生物组、肠内微生物组、胃微生物组、肠微生物组、口腔微生物组、鼻微生物组、胃肠道微生物组、泌尿生殖道微生物组或其组合。

33. 根据前述权利要求中任意一项所述的方法,其中所述微生物组小组包含 16S 或 23S

核糖体亚基的微生物标志物。

34. 根据前述权利要求中任意一项所述的方法,其中所述微生物组小组包含整个 16S 或 23S 核糖体亚基转录物的微生物标志物。

35. 根据前述权利要求中任意一项所述的方法,其中所述微生物组小组包含整个 16S 或 23S 核糖体亚基转录物和所述 16S 或 23S 核糖体亚基转录物之间的基因间区的微生物标志物。

36. 根据前述权利要求中任意一项所述的方法,其中所述微生物组小组包含所述 16S 或 23S 核糖体亚基的至少一个可变区的微生物标志物。

37. 根据前述权利要求中任意一项所述的方法,其中所述测量包括检测或测量所述 16S 或 23S 核糖体亚基的片段、抗原或结合配偶体的水平。

38. 根据前述权利要求中任意一项所述的方法,其中所述测量包括检测或测量 16S 或 23S 核糖体亚基可变区的片段、抗原或结合配偶体的水平。

用于微生物组表征、监测和治疗的方法和系统

交叉引用

[0001] 本申请要求提交于 2013 年 7 月 21 日的美国临时申请号 61/856,711 的权益,该申请通过引用其全文并入本文。

序列

[0002] 本申请包含已经以 ASCII 格式电子提交的序列表,该序列表在此通过引用其全文并入本文。所述 ASCII 拷贝创建于 2014 年 7 月 21 日,被命名为 46790-701.601_SL.txt,并且大小为 171,171 个字节。

背景技术

[0003] 典型的健康个体的体内在不同的身体部位存在着数以万亿计的微生物,被称为微生物组 (microbiome)。微生物组部位的一些实例包括皮肤、肠内、胃、肠、口、结膜和阴道。为了更好地理解这些微生物组的作用以及它们如何影响生理学和疾病状态,我们可以分析什么微生物包含微生物组以及它们如何关联或影响个体的健康状况和临床反应。

[0004] 例如,已知人类肠微生物组在许多健康状况中发挥关键作用,所述健康状况包括肥胖、胃肠健康、营养吸收和药物代谢等。由于这些发现,NIH 已投资 1.50 亿美元在接下来的 5 年中分析人类微生物组计划,用于分析不同的人体部位的微生物组成。

[0005] 尽管已经认识到微生物组与健康之间的相互关系,但微生物组的复杂性以及对微生物组的组分进行分类和表征的困难使得理解这些关系具有挑战性。因而,这些挑战已经阻碍了诊断和治疗应用的开发。

[0006] 用来了解微生物组的宏基因组学方法能够帮助进一步阐明微生物组的作用,并且仅仅在最近才通过“下一代”测序技术而实现。尽管这些研究所揭露的信息对于那些靶向微生物组用于治疗干预和消费产品感兴趣的人将会变得越来越有价值,但将这些大量的数据转换为可用来开发诊断学和治疗学的有意义的数据显示出显著的困难。利用微生物组之力的两个明显的瓶颈是进行这些分析的成本以及上述宏基因组分析的固有复杂性。

[0007] 目前本领域中用于细菌种的分类学分类的黄金标准是通过 16S 核糖体 RNA (rRNA) 亚基的 DNA 测序。选择 16S rRNA 亚基作为分类的“理想”目标是因为它普遍地存在于所有细菌中并且含有可用来区分分类学的九个可变区。然而,仅仅聚焦在 16S rRNA 亚基上具有其自身的技术挑战,这是由于一些细菌共享相同的可变区,这导致错误分类。

[0008] 而且,当前用来对 16S rRNA 亚基进行测序的“第二代”测序技术具有往往产生这些可变区的不完全覆盖度的读长。例如,454 测序得到 500bp 的平均读长,而 Illumina 的 MiSeq 和 HiSeq 平台得到 100-450bp 的平均读长。鉴于这些读长,细菌分类往往遭遇准确性的问题,尤其是在复杂的宏基因组样品如微生物组样品中。

[0009] 本公开内容通过提供产生更准确的信息并因此产生更准确的微生物组分类的方法、系统、组合物和试剂盒,提供了对这些限制的解决方案。这样的信息导致优于当前技术的多重性及功效优势以及消费产品如诊断测试、治疗剂和益生疗法的开发。

发明内容

[0010] 本公开内容提供了一种对微生物进行分类的方法,其包括:获得包含在第一微生物的单一读长内的 16S 或 23S 核糖体亚基的核酸序列;和将第一微生物的所述核酸序列与参考进行比较;以及基于所述比较在菌株水平或亚菌株水平上鉴定第一微生物。

[0011] 本公开内容提供了一种对受试者中的微生物组进行谱分析的方法,其包括:从由所述受试者获得的生物样品中的至少一种微生物获得 16S 核糖体亚基的核酸序列;基于获得的核酸序列分析所述生物样品中的所述至少一种微生物;以及基于所述分析确定该微生物组的谱。在一些实施方案中,可基于对 50 种或更少的微生物、55 种或更少的微生物、60 种或更少的微生物、65 种或更少的微生物、70 种或更少的微生物、75 种或更少的微生物、80 种或更少的微生物、85 种或更少的微生物、90 种或更少的微生物、100 种或更少的微生物、200 种或更少的微生物、300 种或更少的微生物、400 种或更少的微生物、500 种或更少的微生物、600 种或更少的微生物、700 种或更少的微生物或者 800 种或更少的微生物确定所述受试者中的微生物组的谱。在一些实施方案中,确定所述受试者中的微生物组的谱基于测量具有大于 70% 的准确度。在一些实施方案中,该方法还可包括从在至少两个不同时间点采集的生物样品中的至少一种微生物获得核酸序列。在一些实施方案中,使用长读 (long read) 测序平台进行分析。

[0012] 本公开内容提供了一种对受试者中的微生物组进行谱分析的方法,其包括:从由所述受试者获得的生物样品中的至少一种微生物获得 16S 和 23S 核糖体亚基的核酸序列;基于获得的序列分析所述生物样品中的所述至少一种微生物;以及基于所述分析确定所述受试者中的微生物组的谱。在一些实施方案中,可基于对 50 种或更少的微生物、55 种或更少的微生物、60 种或更少的微生物、65 种或更少的微生物、70 种或更少的微生物、75 种或更少的微生物、80 种或更少的微生物、85 种或更少的微生物、90 种或更少的微生物、100 种或更少的微生物、200 种或更少的微生物、300 种或更少的微生物、400 种或更少的微生物、500 种或更少的微生物、600 种或更少的微生物、700 种或更少的微生物或者 800 种或更少的微生物确定所述受试者中的微生物组的谱。在一些实施方案中,确定所述受试者中的微生物组的谱基于测量具有大于 70% 的准确度。在一些实施方案中,该方法还可包括从在至少两个不同时间点采集的生物样品中的至少一种微生物获得核酸序列。在一些实施方案中,使用长读测序平台进行分析。

[0013] 本公开内容提供了一种确定指示受试者健康状况的代谢途径的方法,其包括:从来自受试者的生物样品获得 RNA 序列,使得整个转录物被包含在单一读长中;通过测序方法分析所述转录物;将经测序的转录物与参考进行比较;以及确定指示健康状况的代谢途径。在一些实施方案中,使用长读测序平台进行分析。

[0014] 本公开内容提供了一种治疗受试者的疾病的方法,其包括:测量从该受试者获得的生物样品中的微生物组谱,其中所述微生物组谱包含至少一种微生物;基于所述测量检测该受试者中所述疾病的存在与否;以及基于所述检测治疗该受试者的所述疾病。

[0015] 本公开内容提供了一种方法,其包括:获得包含对从受试者获得的生物样品中微生物组小组 (panel) 的进行的测量的数据,其中所述微生物组小组包含至少两种微生物;基于所述测量数据生成所述微生物组小组的微生物组谱;将所述微生物组小组的所述微生物组谱与参考谱进行比较;以及基于所述比较确定所述受试者中的疾病状况的可能性。

[0016] 本公开内容提供了一种方法,其包括:获得包含对从受试者获得的生物样品中微生物组小组的进行的测量的数据,其中所述微生物组小组包含至少两种微生物;基于所述测量数据生成所述微生物组小组的微生物组谱;将所述微生物组小组的所述微生物组谱与参考的阈值水平进行比较;以及基于所述微生物组小组的参考的至少一个阈值水平的所述比较,确定所述受试者中的疾病状况的可能性。

[0017] 本公开内容提供了一种诊断受试者的疾病的方法,其包括:测量从该受试者获得的生物样品中的微生物小组,其中所述微生物小组包含至少一种微生物;基于所述测量检测所述受试者中疾病状态的存在与否;以及基于所述检测向该受试者推荐用于治疗所述疾病的至少一种基于微生物的治疗剂或美容剂。在一些实施方案中,以大于 70% 的灵敏度检测所述疾病状态的存在与否。在一些实施方案中,以大于 70% 的灵敏度和特异性检测所述疾病状态的存在与否。在一些实施方案中,其包括以大于 75%、80%、85%、90% 或 95% 的灵敏度检测所述疾病状态的存在与否。在一些实施方案中,以大于 75%、80%、85%、90% 或 95% 的灵敏度和特异性检测所述疾病状态的存在与否。在一些实施方案中,所述微生物的小组包含 2 种或更少的微生物、3 种或更少的微生物、4 种或更少的微生物、5 种或更少的微生物、6 种或更少的微生物、7 种或更少的微生物、8 种或更少的微生物、9 种或更少的微生物、10 种或更少的微生物、11 种或更少的微生物、不多于 12 种微生物、13 种或更少的微生物、14 种或更少的微生物、15 种或更少的微生物、16 种或更少的微生物、18 种或更少的微生物、19 种或更少的微生物、20 种或更少的微生物、25 种或更少的微生物、30 种或更少的微生物、35 种或更少的微生物或者 40 种或更少的微生物。

[0018] 本公开内容提供了一种用于确定受试者中的微生物组谱的计算机系统,该计算机系统包括:用于接收包含对来自所述受试者生物样品的微生物小组的进行的测量的数据的存储单元,其中所述微生物小组包含微生物的至少一种标志物;用于根据前述权利要求中任意一项所述的方法分析所述测量数据的计算机可执行指令;以及用于基于所述分析确定该受试者中至少一种疾病的存在与否的计算机可执行指令。在一些实施方案中,该计算机系统还包括计算机可执行指令,以生成关于所述受试者中至少一种疾病的存在与否的报告。在一些实施方案中,计算机系统还可包括被配置为向用户传送或显示所述报告的用户界面。

[0019] 本公开内容提供了一种计算机可读介质,其包括:用于分析包含对来自从受试者获得的生物样品的微生物组谱的进行的测量的数据的计算机可执行指令,其中所述微生物组谱包含选自至少一种微生物的至少一种标志物;以及用于基于所述分析确定该受试者中至少一种疾病的存在与否的计算机可执行指令。

[0020] 本公开内容提供了一种试剂盒,其包含:用于测量从受试者获得的生物样品中的微生物组谱的一种或多种组合物,其中所述微生物组谱包含至少一种微生物的至少一种标志物;以及用于执行前述权利要求中任意一项所述的方法的指令。在一些实施方案中,试剂盒还可包含计算机可读介质。

[0021] 本文提供的任何方法可包括以下实施方案,其中所述疾病是 IBD、早产、肥胖、糖尿病足溃疡、菌血症、痤疮、婴儿腹绞痛、II 型糖尿病、艰难梭菌 (*C. difficile*)、IBS、哮喘、自闭症、银屑病、变态反应、心血管疾病、癌症抑郁症、囊性纤维化、多发性硬化、尿路感染、放射性肠炎 (radiation enteropathy)、药物代谢、慢性疲劳、I 型糖尿病、口臭和龋齿。

[0022] 本文提供的任何方法可包括以下实施方案,其中所述生物样品从微生物组采集,该微生物组选自皮肤微生物组、脐带微生物组、阴道微生物组、结膜微生物组、肠内微生物组、胃微生物组、肠微生物组、口腔微生物组、鼻微生物组、胃肠道微生物组、泌尿生殖道微生物组或其组合。

[0023] 本文提供的任何方法可包括以下实施方案,其中所述微生物组小组包含 16S 或 23S 核糖体亚基的微生物标志物,或其中所述微生物组小组包含整个 16S 或 23S 核糖体亚基转录物的微生物标志物,或其中所述微生物组小组包含整个 16S 或 23S 核糖体亚基转录物和所述 16S 或 23S 核糖体亚基转录物之间的基因间区的微生物标志物,或其中所述微生物组小组包含所述 16S 或 23S 核糖体亚基的至少一个可变区的微生物标志物。

[0024] 本文提供的任何方法可包括以下实施方案,其中所述测量包括检测或测量 16S 或 23S 核糖体亚基的片段、抗原或结合配偶体的水平,或其中所述测量包括检测或测量 16S 或 23S 核糖体亚基可变区的片段、抗原或结合配偶体的水平。

[0025] 本文提供的任何方法可包括以下实施方案,其中所述受试者是人类受试者,或其中所述受试者对于疾病而言是无症状的,或其中所述受试者呈现出至少一种对于所述疾病的临床症状。

[0026] 本文提供的任何方法可包括以下实施方案,其中测量包括使用免疫测定、流式细胞术测定、生物芯片测定、微阵列测定和测序测定中的至少一种。本文提供的任何方法可包括以下实施方案,其中测量包括检测或测量微生物的水平。本文提供的任何方法可包括以下实施方案,其中测量包括检测或测量微生物上标志物的水平。

[0027] 本文提供的任何方法可包括以下实施方案,其中所确定的疾病状态是不良临床结果、良好的临床结果、高疾病风险、低疾病风险、完全响应、部分响应、病情稳定、无响应或被推荐用于疾病处置的治疗。

援引并入

[0028] 本说明书提到的所有出版物、专利和专利申请均通过引用并入本文,其程度如同特别地且单独地指出其中每一个单独的出版物、专利或专利申请均通过引用而并入。

附图说明

[0029] 本公开内容的新颖特征在所附权利要求书中详细阐述。通过参考以下对利用了本发明原理的说明性实施方案加以阐述的详细描述和附图,将会获得对本公开内容的特征和优势的更好的理解,附图中:

[0030] 图 1 显示了用于实现本文所述方法的示例性计算机系统。它包括完整 rRNA 操纵子的不断扩大的数据库,因为本文所述的方法允许它以先前无法达到的节约成本的方式扩大。

[0031] 图 2 显示了模拟结果,其中微生物分类准确度(Y轴)作为不同的 16S 核糖体扩增子靶大小的函数进行作图。使用了来自核糖体数据库计划的细菌序列,具有不同的测序平台错误率(X轴)。利用完整 16S 扩增子(第一行)使得对于实际实现的所示错误率(<5%)能够获得最高的分类准确度。

[0032] 图 3 显示了个体肠微生物组谱随饮食变化的变化。在该实例中,当与微生物组结构的变化相比时,体重的变化(虚线)是滞后指标。受试者特定的饮食建议可基于定量微

生物组特征 (signatures)。

[0033] 图 4 显示了不同的属具有不同的允许区分菌株的变异位置。这意味着利用仅观察 16S 的一部分的方法将在本质上限制菌株水平分类准确度。底部的箱形图具有对应于所用方法的 X 轴 (CBT 对应于全长 16S 扩增子) 和对应于获得的菌株分类准确度百分比的 Y 轴。(A) 显示了采用本文所述的方法对亚硝化单胞菌属 (*Nitrosomonas*) 的菌株水平分辨率数据, 其中按菌株的分歧集中在 16S 的 V3、4 和 5 区。(B) 显示了采用本文所述的方法对葡萄球菌属 (*Staphylococcus*) 的菌株水平分辨率数据, 其中按菌株的分歧集中在 16S 的 V8 和 9 区。

[0034] 图 5 显示了一种研究, 其中受试者 (其包括针对如本文提供的特定适应症的病例和对照) 使用含有菌株组合的微生物治疗剂 / 美容剂。(A) 显示了本公开内容的方法如何能够用来定量微生物治疗剂 / 美容剂随着时间的成功施用。向所述组合中加入非共生菌株有助于从该部位 (例如, 皮肤、肠、口等) 的各个微生物组的背景变异中区分出所施用的菌株。(B) 显示了本公开内容的方法如何能够用来发现稳定共生的菌株。当存在时与所用组合的寿命相关的那些菌株, 将成为扩大初始组合以产生稳定性和功效增加的制剂的候选物。

[0035] 图 6(A) 显示了使用当前标准方法的微生物组的分辨率, 所述方法在低至包含微生物组的微生物的属水平上实现分辨。(B) 显示了使用本文所述方法的微生物组的分辨率, 所述方法在低至包含微生物组的微生物的菌株水平上实现分辨。

[0036] 图 7(A) 显示了一个预示性实例, 其中当前标准方法的使用被用于属水平的分辨。该结果表明标准方法无法将疾病病例与健康对照区分开, 因为菌株水平的变异是不明显的。(B) 显示了一个预示性实例, 其中使用本文提供的方法将疾病病例与健康对照很好地区分开。

[0037] 图 8 显示了导致区分开实施例 5 图 7B 所述的健康对照和患病受试者的微生物菌株的前十名列表。该信息可用于针对这一适应症的诊断和治疗。

具体实施方式

I. 定义

[0038] 如本说明书和权利要求书中所用, 单数形式“一个”、“一种”和“该”包括复数的引用物, 除非上下文另有明确规定。例如, 术语“一个样品”包括多个样品, 包括其混合物。

[0039] 如本文所用的术语“微生物 (microbes)”、“微生物 (microorganisms)”是指任何单细胞生物、细菌、古菌、原生动物和单细胞真菌。

[0040] 如本文所用, 术语“微生物组”是指栖息在受试者体间隙的共生 (commensal)、共栖 (symbiotic) 或病原微生物的生态群落。

[0041] 术语“确定”、“测量”、“评价”、“评估”、“测定”和“分析”可在本文中互换使用, 是指任意形式的测量, 并且包括确定要素是否存在 (例如, 检测)。这些术语可包括定量和 / 或定性测定。评估可以是相对的或绝对的。这些术语可包括本文所述的算法和数据库的使用。“检测……的存在”可包括测定某物的存在量以及确定其存在与否。如本文所用的术语“基因组组装算法”是指在可确定基因组的完整序列的条件下能够将短读 (short read) 与参考序列进行比对的任何方法。

[0042] 如本文所用的术语“基因组”是指在一组 DNA 序列中编码的生物遗传信息的整体。基因组包括基因和非编码序列。例如,基因组可表示微生物基因组或哺乳动物基因组。

[0043] 如本文所用的“核酸序列”和“核苷酸序列”是指寡核苷酸或多核苷酸和其片段或部分,还指基因组来源或合成来源的 DNA 或 RNA(其可以是单链或双链),并表示有义链或反义链。

[0044] 如本文关于核苷酸序列所用的术语“同源性”和“同源的”是指与其他核苷酸序列的互补性程度。可能存在部分同源性或完全同源性(即,同一性)。与核酸序列部分互补,即,“基本同源”的核苷酸序列,至少部分地抑制完全互补序列与靶核酸序列杂交。

[0045] 如本文所用的术语“测序”是指测定核酸分子(例如, DNA 或 RNA 核酸分子)中的核苷酸碱基——腺嘌呤、鸟嘌呤、胞嘧啶和胸腺嘧啶——的顺序的测序方法。

[0046] 术语“生物芯片”或“阵列”可指具有附着有吸附剂的、一般为平面的表面的固体基底。该生物芯片的表面可包含多个可寻址的位置,其中每个位置可结合有吸附剂。生物芯片可适合于接合探针接口,并因此用作探针。蛋白质生物芯片适用于捕获多肽,并可包含在可寻址位置处附着有层析或生物特异性吸附剂的表面。微阵列芯片一般用于 DNA 和 RNA 基因表达检测。

[0047] 如本文所用的术语“条形码”是指任何唯一、非天然存在的核酸序列,它可用于鉴定核酸片段的起源基因组。

[0048] 术语“受试者”、“个体”或“患者”在本文中可互换使用。“受试者”可以是含有表达的遗传物质的生物实体。该生物实体可以是植物、动物或微生物,包括,例如,细菌、细菌质粒、病毒、真菌和原生动物。受试者可以是组织、细胞和在体内获得或体外培养的生物实体的它们的后代。受试者可以是哺乳动物。该哺乳动物可以是人。受试者可被诊断出疾病或怀疑具有高疾病风险。在一些情况下,受试者不一定被诊断出疾病或怀疑具有高疾病风险。

[0049] 术语“治疗”或“处理”在本文中可互换使用。这些术语可指用于获得有益的或期望的结果的方法,该结果包括但不限于治疗性益处和/或预防性益处。治疗性益处可意指正在被治疗的潜在疾病的根除或改善。另外,通过根除或改善与潜在病症相关的一种或多种生理学症状,使得在受试者中观察到改善,尽管该受试者可能仍受到该潜在病症的折磨,也能够实现治疗性益处。预防性效果包括延缓、防止或消除疾病或病状的出现,延缓或消除疾病或病状的症状发作,减慢、终止或逆转疾病或病状的进展,或其任意组合。对于预防性益处,具有发展成特定疾病的风险的受试者或报告疾病的一种或多种生理学症状的受试者可接受治疗,即使可能尚未作出该疾病的诊断。

概述

[0050] 本公开内容总体上涉及至少一种微生物组的鉴定、分类或定量,其包括综合分析 16S 和 23S 核糖体 RNA(rRNA) 亚基或基因间区中的至少一个。

[0051] 本公开内容还提供受试者的微生物组谱的确定。所述方法、组合物、系统和试剂盒可产生组群普遍性的微生物组谱或受试者特定的微生物组谱。基于对生物样品中 15 种或更少的微生物的测量,该微生物谱可具有 70% 或更大的准确度。基于对不多于 2 种微生物、3 种或更少的微生物、4 种或更少的微生物、5 种或更少的微生物、6 种或更少的微生物、7 种或更少的微生物、8 种或更少的微生物、9 种或更少的微生物、10 种或更少的微生物、11 种或

更少的微生物、不多于 12 种的微生物、13 种或更少的微生物、14 种或更少的微生物、15 种或更少的微生物、16 种或更少的微生物、18 种或更少的微生物、19 种或更少的微生物、20 种或更少的微生物、25 种或更少的微生物、30 种或更少的微生物、35 种或更少的微生物、40 种或更少的微生物、45 种或更少的微生物、50 种或更少的微生物、55 种或更少的微生物、60 种或更少的微生物、65 种或更少的微生物、70 种或更少的微生物、75 种或更少的微生物、80 种或更少的微生物、85 种或更少的微生物、90 种或更少的微生物或者 100 种或更少的微生物、200 种或更少的微生物、300 种或更少的微生物、400 种或更少的微生物、500 种或更少的微生物、600 种或更少的微生物、700 种或更少的微生物或者 800 种或更少的微生物的测量,这样的谱分析方法可具有至少大于 70% 的准确度。

[0052] 这样的微生物组谱可部分地或单独地用于计算定量得分。定量得分还可结合一种或多种临床因素如年龄组、种族、性习惯、卫生习惯、产品使用、饮食方案、体重、性别、病史、危险因素或家族史来使用微生物组谱。

[0053] 在一些实施方案中,定量得分可指示以下一种或多种的可能性增加或降低:不良临床结果、良好的临床结果、高疾病风险、低疾病风险、完全响应、部分响应、病情稳定、无响应和被推荐用于疾病处置的治疗。

[0054] 在一些应用中,受试者的微生物组谱中的一个或多个微生物阈值的降低或增加指示以下一种或多种的可能性增加:不良临床结果、良好的临床结果、高疾病风险、低疾病风险、完全响应、部分响应、病情稳定、无响应和被推荐用于疾病处置的治疗。在一些应用中,受试者的微生物组中的一个或多个微生物阈值的降低或增加指示以下一种或多种的可能性增加:不良临床结果、良好的临床结果、高疾病风险、低疾病风险、完全响应、部分响应、病情稳定、无响应和被推荐用于疾病处置的治疗。

[0055] 本文提供了基于微生物的组合物,其可作为治疗剂或作为美容剂向受试者施用。本文还提供了基于微生物的组合物各种制剂。本文提供的一种或多种微生物或制剂或其组合可用来开发用于治疗患有病状的受试者的适当组合物。本文所述的任何方法、组合物、试剂盒和系统可用于产生治疗/美容消费产品组合物。

[0056] 本文所述的任何方法、组合物、试剂盒和系统可用于确定或预测受试者的疾病状况。疾病状况可包括如下的信息:不良临床结果、良好的临床结果、高疾病风险、低疾病风险、完全响应、部分响应、病情稳定、无响应和被推荐用于疾病处置的治疗。

[0057] 如本文所述,本文所述的方法、组合物、系统和试剂盒基于对从受试者获得的生物样品或微生物组谱中的一种或多种微生物的检测或测量,提供了针对疾病的诊断测定。在一些应用中,该生物样品从想要确定其一种或多种微生物组谱的健康受试者中收集。在一些应用中,该生物样品从想要确定其一种或多种微生物组谱的患有疾病的受试者中收集。可使用本文所述的方法、组合物、系统和试剂盒的适应症包括但不限于 IBD、早产、肥胖、糖尿病足溃疡、菌血症、痤疮、婴儿腹绞痛、II 型糖尿病、艰难梭菌、IBS、哮喘、自闭症、银屑病、变态反应、心血管疾病、癌症、抑郁症、囊性纤维化、多发性硬化、尿路感染、放射性肠炎、药物代谢、慢性疲劳、1 型糖尿病、口臭和龋齿。

[0058] 生物样品可以是来自受试者身体上的任何微生物组的任何样品类型。本公开内容可使用的微生物组的一些实例包括皮肤微生物组、脐带微生物组、阴道微生物组、结膜微生物组、肠内微生物组、胃微生物组、肠微生物组和口腔微生物组、鼻微生物组、胃肠道微生物

组和泌尿生殖道微生物组。根据该应用,该生物样品可以是全血、血清、血浆、粘膜、唾液、颊拭子、尿、粪便、细胞、组织、体液或其组合。

[0059] 本文提供的诊断测定或方法可具有针对疾病状况、预测疾病反应或结果的大于 70% 的灵敏度和大于 70% 的特异性中的至少一个。基于对生物样品中 15 种或更少的微生物的测量,这样的诊断方法可具有 70% 或更大的灵敏度和大于 70% 的特异性中的至少一个。基于对不多于 2 种微生物、3 种或更少的微生物、4 种或更少的微生物、5 种或更少的微生物、6 种或更少的微生物、7 种或更少的微生物、8 种或更少的微生物、9 种或更少的微生物、10 种或更少的微生物、11 种或更少的微生物、不多于 12 种微生物、13 种或更少的微生物、14 种或更少的微生物、15 种或更少的微生物、16 种或更少的微生物、18 种或更少的微生物、19 种或更少的微生物、20 种或更少的微生物、25 种或更少的微生物、30 种或更少的微生物、35 种或更少的微生物、40 种或更少的微生物、45 种或更少的微生物、50 种或更少的微生物、55 种或更少的微生物、60 种或更少的微生物、65 种或更少的微生物、70 种或更少的微生物、75 种或更少的微生物、80 种或更少的微生物、85 种或更少的微生物、90 种或更少的微生物或者 100 种或更少的微生物的测量,这样的诊断测定或方法可具有大于 70% 的灵敏度和大于 70% 的特异性中的至少一个。

[0060] 本文所述的方法、组合物、系统和试剂盒可用于生成报告。在一些应用中,报告可包括诸如一种或多种疾病状态的健康状况的可能性(增加或降低)程度等信息;疾病状态的存在或不存在、不良临床结果、良好的临床结果、高疾病风险、低疾病风险、完全响应、部分响应、病情稳定、无响应和被推荐用于疾病处置的治疗。

[0061] 示例性的方法可包括至少一个以下步骤:从受试者中获得生物样品;测量该受试者的生物样品中的一组微生物;根据该测量确定疾病状况;以及根据该确定的结果生成提供疾病状况信息的报告。

[0062] 本公开内容的示例性方法可包括至少一个以下步骤:从受试者中获得生物样品,测量该受试者的生物样品中的一组微生物,根据该测量确定受试者的微生物组中存在或不存在至少一种微生物;根据该确定生成报告,该报告提供关于受试者的微生物组谱中至少一种微生物的缺乏或量的信息,以及任选地提供来自已被确定为具有与受试者特定的微生物组谱类似的微生物组谱的组群的信息。

[0063] 本文所述的方法、组合物、系统和试剂盒还提供了用于制备的基于微生物的治疗剂/美容剂的质量控制测定。例如,本文所述的方法、组合物、系统和试剂盒可用于开发伴随诊断试验,以确定制备的基于微生物的治疗剂/美容剂是否在制备或储存过程中维持其遗传完整性。

II. 方法

A. 微生物组谱分析

[0064] 本公开内容提供了用于测量来自受试者的至少一种微生物组的生物样品中的至少一种微生物及确定微生物组谱的方法。微生物组谱可使用任何合适的检测手段进行评估,该手段可测量或定量构成微生物组的一种或多种微生物(细菌、真菌、病毒和古细菌)。

[0065] 一般而言,本公开内容采用长读长测序方法和系统来测量完整 16S 或 23S 核糖体亚基、它们的基因间区,和任选地,特定微生物中其他具有辨别力的遗传元件,以便鉴定可提供信息的微生物组谱。

[0066] 在一些应用中,使用另外的临床信息如受试者的年龄、体重、性别、病史、危险因素、家族史或任何其他临床相关信息部分地确定受试者的微生物谱。

[0067] 在一些应用中,受试者的微生物组谱可包含单一微生物组。例如,受试者的微生物组谱可包含仅来自受试者的肠内微生物组的至少一种生物样品。例如,受试者的微生物组谱可包含仅来自受试者的胃微生物组的至少一种生物样品。例如,受试者的微生物组谱可包含仅来自受试者的肠微生物组的至少一种生物样品。例如,受试者的微生物组谱可包含仅来自受试者的口腔微生物组的至少一种生物样品。

[0068] 在一些应用中,受试者的微生物组谱可包含来自多于一种的微生物组的至少一种生物样品。例如,受试者的微生物组谱可包含来自受试者的皮肤微生物组和脐带微生物组的至少一种生物样品。在另一实例中,受试者的微生物组谱可包含来自受试者的肠内微生物组、胃微生物组、肠微生物组和口腔微生物组的至少一种生物样品。在另一实例中,受试者的微生物组谱可包含来自受试者的肠内微生物组的至少一种生物样品和来自胃微生物组的至少一种生物样品。在另一实例中,受试者的微生物组谱可包含来自受试者的肠微生物组的至少一种生物样品和来自口腔微生物组的至少一种生物样品。在一些应用中,受试者的微生物组谱可包含至少 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20 种微生物组。

[0069] 在一些应用中,受试者的微生物组谱可包含一种微生物。在一些应用中,受试者的微生物组谱可包含 2 种微生物、3 种或更少的微生物、4 种或更少的微生物、5 种或更少的微生物、6 种或更少的微生物、7 种或更少的微生物、8 种或更少的微生物、9 种或更少的微生物、10 种或更少的微生物、11 种或更少的微生物、不多于 12 种微生物、13 种或更少的微生物、14 种或更少的微生物、15 种或更少的微生物、16 种或更少的微生物、18 种或更少的微生物、19 种或更少的微生物、20 种或更少的微生物、25 种或更少的微生物、30 种或更少的微生物、35 种或更少的微生物、40 种或更少的微生物、45 种或更少的微生物、50 种或更少的微生物、55 种或更少的微生物、60 种或更少的微生物、65 种或更少的微生物、70 种或更少的微生物、75 种或更少的微生物、80 种或更少的微生物、85 种或更少的微生物、90 种或更少的微生物、100 种或更少的微生物、200 种或更少的微生物、300 种或更少的微生物、400 种或更少的微生物、500 种或更少的微生物、600 种或更少的微生物、700 种或更少的微生物或者 800 种或更少的微生物。

[0070] 在一些应用中,将分析微生物的整个基因组以确定受试者的微生物组谱。在其他应用中,将分析微生物的基因组的可变区以确定受试者的微生物组谱。例如,基因组的遗传变异可包括限制性片段长度多态性、单核苷酸多态性、插入、缺失、插入 / 缺失 (插入 - 缺失)、微卫星重复、小卫星重复、短串联重复、转座元件、随机扩增的多态性 DNA、扩增片段长度多态性或其组合。

[0071] 在一些应用中,将分析微生物的 16S 或 23S 核糖体亚基的整个基因组区域以确定受试者的微生物组谱。在一些应用中,将分析微生物的 16S 或 23S 核糖体亚基的可变区以确定受试者的微生物组谱。

[0072] 本文提供的方法、组合物、系统可产生组群普遍性的微生物组谱或受试者特定的微生物组谱。根据来自特定组的多于一种受试者微生物组的测量数据,可确定组群普遍性的微生物组谱。例如,组群可以是依据特定的年龄组、世界地区、种族、宗教团体、性习惯、卫

生习惯、产品使用、饮食方案、体重、性别、病史、危险因素、家族史或其组合的受试者。受试者特定的微生物组谱可根据一种或多种来自受试者的微生物组进行确定。

[0073] 示例性的方法可包括至少一个以下步骤：从受试者中获得生物样品；测量该受试者的生物样品中的至少一种微生物；根据该测量检测或测量至少一种微生物的存在或不存在；以及生成报告，该报告提供关于受试者的微生物组中至少一种微生物的存在、不存在或量的细节。

[0074] 示例性的方法可包括至少一个以下步骤：从受试者中获得生物样品；测量该受试者的生物样品中的一组微生物；根据该测量检测这组微生物的存在或不存在；确定该受试者的微生物组谱；以及生成报告，该报告提供关于确定的微生物组谱或类似的微生物组谱的细节。

[0075] 本公开内容提供了用于预测受试者的疾病状况或受试者对治疗剂响应的可能性的诊断测定。该诊断测定可利用一种或多种微生物的存在来计算定量得分，该定量得分可用于预测受试者的疾病状况或对治疗剂响应的可能性。在一些应用中，该诊断测定可利用一种或多种微生物的存在和一种或多种特征如年龄、体重、性别、病史、危险因素、家族史或其组合来计算定量得分，该定量得分可用于预测受试者的疾病状况或对治疗剂响应的可能性。

[0076] 在一些应用中，受试者的微生物组谱中的一个或多个微生物阈值的降低指示以下一种或多种的可能性增加：不良临床结果、良好的临床结果、高疾病风险、低疾病风险、完全响应、部分响应、病情稳定、无响应和被推荐用于疾病处置的治疗。在一些实施方案中，定量得分的降低指示以下一种或多种的可能性增加：不良临床结果、良好的临床结果、高疾病风险、低疾病风险、完全响应、部分响应、病情稳定、无响应和被推荐用于疾病处置的治疗。

[0077] 在一些应用中，受试者的微生物组谱中的一个或多个微生物阈值的降低指示以下一种或多种的可能性降低：不良临床结果、良好的临床结果、高疾病风险、低疾病风险、完全响应、部分响应、病情稳定、无响应和被推荐用于疾病处置的治疗。在一些实施方案中，定量得分的降低指示以下一种或多种的可能性增加：不良临床结果、良好的临床结果、高疾病风险、低疾病风险、完全响应、部分响应、病情稳定、无响应和被推荐用于疾病处置的治疗。

[0078] 在一些应用中，受试者的微生物组谱中的一个或多个微生物阈值的增加指示以下一种或多种的可能性增加：不良临床结果、良好的临床结果、高疾病风险、低疾病风险、完全响应、部分响应、病情稳定、无响应和被推荐用于疾病处置的治疗。在一些应用中，一个或多个微生物阈值的降低指示以下一种或多种的可能性增加：不良临床结果、良好的临床结果、高疾病风险、低疾病风险、完全响应、部分响应、病情稳定、无响应和被推荐用于疾病处置的治疗。

[0079] 在一些应用中，受试者的微生物组谱中的一个或多个微生物阈值的增加指示以下一种或多种的可能性降低：不良临床结果、良好的临床结果、高疾病风险、低疾病风险、完全响应、部分响应、病情稳定、无响应和被推荐用于疾病处置的治疗。在一些应用中，一个或多个微生物阈值的降低指示以下一种或多种的可能性增加：不良临床结果、良好的临床结果、高疾病风险、低疾病风险、完全响应、部分响应、病情稳定、无响应和被推荐用于疾病处置的治疗。

[0080] 在一些应用中，与参考谱类似的微生物组谱指示以下一种或多种的可能性增加：

不良临床结果、良好的临床结果、高疾病风险、低疾病风险、完全响应、部分响应、病情稳定、无响应和被推荐用于疾病处置的治疗。在一些应用中,与参考谱不同的微生物组谱指示以下一种或多种:不良临床结果、良好的临床结果、高疾病风险、低疾病风险、完全响应、部分响应、病情稳定、无响应和被推荐用于疾病处置的治疗的可能性增加。

[0081] 在一些应用中,与参考谱类似的微生物组谱指示以下一种或多种的可能性降低:不良临床结果、良好的临床结果、高疾病风险、低疾病风险、完全响应、部分响应、病情稳定、无响应和被推荐用于疾病处置的治疗。在一些应用中,与参考谱不同的微生物组谱指示以下一种或多种:不良临床结果、良好的临床结果、高疾病风险、低疾病风险、完全响应、部分响应、病情稳定、无响应和被推荐用于疾病处置的治疗的可能性增加。

B. 样品

[0082] 生物样品可从想要关于一种或多种其微生物组的信息的受试者中收集。本公开内容的方法、系统和试剂盒可使用来自受试者身体上的任何微生物组的任何样品类型。本公开内容可使用的微生物组的实例包括但不限于皮肤微生物组、脐带微生物组、阴道微生物组、结膜微生物组、肠内微生物组、胃微生物组、肠微生物组和口腔微生物组、鼻微生物组、胃肠道微生物组和泌尿生殖道微生物组。

[0083] 根据该应用,生物样品的选择可针对那些具体的应用而定制。在本文提供的任何方法中,生物样品可以是全血、血清、血浆、粘膜、唾液、颊拭子、尿、粪便、细胞、组织、淋巴液、CNS 液和病变渗出物或其组合。

C. 样品制备

[0084] 本文提供的方法、组合物、系统和试剂盒所用的生物样品可使用本领域已知的或本文所述的任何手段进行处理,以便能够测量一种或多种微生物。样品制备可包括任何一个以下步骤或步骤的组合:1) 首先将无菌拭子浸入含无菌 1xPBS 的管中湿润。2) 用足够的力度将拭子在感兴趣的区域擦拭 10-20 次,使得过后组织略带粉红/红色。3) 将拭子轻轻浸入无菌 1.5mL 管中的 300uL 裂解缓冲液(本文所述)中。4) 将拭子留在微量离心管中以供运送至实验室,以待进一步如本文提供的那样进行分析。获得的样品可在室温下运送过夜。

[0085] 运送缓冲液中的细菌细胞具有与之相关的固有偏倚—一些菌株能够在随同样品收集而来的极少的营养物上继续增殖,而其他菌株在不存在非常特定的环境的情况下将经历凋亡。结果,以该方式运送的样品通常具有与细胞完整性相关的初始谱分析/群体偏倚。

[0086] 目前的方法通过以下步骤强烈地富集完整的细胞:首先离心所收集的样品。由样品内的完整细胞形成的所得沉淀随后作为所有下游步骤的前体。相反,本文提供的方法包括纯化步骤,以浓缩上清液中存在的任何 DNA(例如,来自已经裂解的细胞)。然后,该 DNA 与从标准沉淀制品中提取的 DNA 合并,并且该组合现在形成下游步骤的更完整的前体。

[0087] 在本文提供的方法中,可将微生物组样品立即放入以下所述的特定的裂解缓冲液混合物中,而非标准缓冲液中,其在室温下稳定 3 天,以允许样品运送所需的足够时间。这些样品随后可像往常一样进行处理,并且 DNA 将保持完整,以用于长读长测序和微生物组谱分析。所述裂解缓冲液含有:20mM Tris, pH 8.0、20mM EDTA、1% SDS、0.5% Tween、1% Triton X-100 和 400ug/mL 蛋白酶 K。

[0088] 后续从人的微生物组样品中提取 DNA 包括若干步骤,其中每一个步骤均有助于样

品完整性和人工嵌合分子的产生。对于扩增子方法,这些步骤可包括:PCR、样品定量(例如,Qubit、nanodrop、生物分析仪等)、Blue Pippin 大小选择、0.5x Ampure 纯化、样品定量、DNA 末端修复、0.5x Ampure 纯化、平端衔接子连接、外切核酸酶处理、两个 0.5x Ampure 纯化和最后的 Blue Pippin 大小选择。根据样品,可去掉这些步骤中的一个或多个以提高微生物组谱分析的保真度。通过使用已知模拟群落作为测试,或通过已知量的非共生菌株引入样品中,采用谱分析在反馈回路中凭经验对其进行确定。

[0089] 在一些应用中,该方法不使用扩增步骤。这类方法的实例包括那些通过全基因组鸟枪法(WGS)测序进行测序的方法。这些方法可通过去除已知会歪曲微生物分布的扩增偏向而提供益处。此外,这样的方法还允许从头发现相关元件,例如细菌质粒、真菌和病毒。

[0090] 本公开内容的方法的实施可采用本领域技术范围内的免疫学、生物化学、化学、分子生物学、微生物学、细胞生物学、基因组学和重组 DNA 的常规技术。参见,例如,Sambrook,Fritsch and Maniatis,MOLECULAR CLONING:A LABORATORY MANUAL,第4版(2012);CURRENT PROTOCOLS IN MOLECULAR BIOLOGY(F.M.Ausubel 等人编,(1987));系列 METHODS IN ENZYMOLOGY(Academic Press,Inc.):PCR2:A PRACTICAL APPROACH(M.J.MacPherson,B.D.Hames and G.R.Taylor eds.(1995)),CULTURE OF ANIMAL CELLS:A MANUAL OF BASIC TECHNIQUE AND SPECIALIZED APPLICATIONS,第6版(R.I.Freshney,ed.(2010),和Lange 等人,Molecular Systems Biology Vol.4:Article 222(2008),其通过引用并入此处。例如,生物样品的制备可包括,例如,从细胞或组织中提取或分离细胞内物质,诸如核酸、蛋白质或其他大分子的提取。本公开内容的方法可使用的样品制备包括但不限于,离心、亲和层析、磁性分离、免疫测定、核酸测定、基于受体的测定、细胞计数测定、比色测定、酶测定、电泳测定、电化学测定、光谱测定、色谱测定、显微测定、地形测定、量热测定、放射性同位素测定、蛋白质合成测定、组织学测定、培养测定及其组合。

[0091] 从样品的细胞间隙中取得核酸和大分子通常可通过物理、化学方法或两者的组合来进行。

[0092] 本文所述方法所用的核酸可使用剪切方法从任何生物样品中分离出来,该方法保持了基因组 DNA 的完整性和连续性。

[0093] 本公开内容可使用的核酸样品包括全部类型的 DNA 和 RNA。核酸长度可为约 100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000、2000、3000、4000、5000、6000、7000、8000、9000、10,000、20,000、30,000、40,000、50,000、60,000、70,000、80,000、90,000、100,000、200,000、300,000、400,000、500,000、600,000、700,000、800,000、900,000、1,000,000、2,000,000、3,000,000、4,000,000、5,000,000、6,000,000、7,000,000、8,000,000、9,000,000 或 10,000,000 个核苷酸或碱基对长度。

[0094] 发现于核酸“可变区”中的变异可提供区分基因组或菌株的手段。核酸中这类变异的实例包括但不限于多态性,如:限制性片段长度多态性、单核苷酸多态性、插入、缺失、插入/缺失(插入-缺失)、微卫星重复、小卫星重复、短串联重复、转座元件、随机扩增的多态性 DNA 和扩增片段长度多态性。

D. 检测

[0095] 微生物组的谱分析可通过本领域的各种手段进行,其中一些在本文中提供。在一些应用中,微生物组谱分析可包括一种或多种检测手段。

[0096] 在一些应用中,将使用测序方法测量样品。在某些应用中,本文提供的 PCR 引物将含有唯一的条形码标识符。在一些应用中,条形码标识符的加入允许使用本文提供的计算机系统和可执行代码对多个样品(例如生物样品或微生物组样品)进行多重化。在使用单分子测序的应用中,如本文所提供的,可得到每个样品的碱基修饰检测的计算机系统和可执行代码可能是有用的。

[0097] 本公开内容的方法、系统和试剂盒为了获得长读长而可以使用的测序技术的实例包括但不限于来自 Pacific Biosciences 的 **SMRT®** 测序系统。具体地,基于核酸复制的单分子、实时观察, SMRT 系统产生超过 5000 个碱基长度的平均读长(参见,例如,美国专利号 7,056,661、7,056,676、7,052,847 和 7,033,764, 以及 Chin CS 等人, Nonhybrid finished microbial genome assemblies from long read SMRT sequencing data. Nat Methods. 2013 Jun; 10(6):563-9)。

[0098] 本公开内容可使用的其他测序系统和方法包括但不限于长读长 Sanger 测序、长读总体测序方法,例如, Illumina/Moleculo 测序和潜在的其他单分子测序方法,如 Nanopore 测序技术。

[0099] 在本公开内容的方法使用长读测序的应用中,长读测序可包括提供长于 500 个碱基,优选长于 800 个碱基,更优选长于 1000 个碱基,并且在最优选的方面,长于 1500 个碱基的连续序列读取的测序。长读测序还可包括提供长于 1500 个碱基,优选长于 2000 个碱基,更优选长于 3000 个碱基和长于 4500 个碱基的连续序列读取的测序。

[0100] 在特别优选的方面,优选单分子、实时测序方法,如 Pacific Biosciences SMRT 技术。具体地,通过提供极长的读长和单分子分辨率,这些系统提供了分类准确度以及极高的多重化潜力的优势,例如,不同的单独分子提供对微生物组样品内的不同组分进行分类的不同机会。

[0101] 因为每个单分子读取跨越整个 16S 和 / 或 23S 区,所以不需要组装。因此,可采用条形码化和多重化来降低每一菌株 / 样品的成本。

[0102] 本发明可使用的合适的条形码包括但不限于 SEQ ID NOS 1-16 和 SEQ ID NOS 660-742。

[0103] 本公开内容利用长读长、单分子测序系统,以便对混合群体中的微生物生物进行分类。所得的“微生物组谱”将利用含有整个 16S 和 23S 区的输出,以在较低成本下达到无与伦比的分类准确度。

[0104] 此外,本发明包括非扩增模式,其中使用全基因组鸟枪法 (WGS) 样品对微生物组进行谱分析。这从谱分析中去除了已知会产生问题的扩增偏倚。来自宏基因组的任何部分的读取因此可被用作菌株标识符。这允许从头发现相关元件,如细菌质粒、真菌和病毒。因为去除了对已知恒定区的需要,这还增大了有待观察的可能的变异水平。通过比较扩增子方法与 WGS 的结果,扩增子方法中的偏倚可被校正,并且可为特定的应用创建样品有效的、扩增子版本。因为样品制备不包括扩增步骤,其还允许使用碱基修饰信号。

[0105] 除了读长和多重的益处外,单分子实时测序对于获得关于在给定生物的基因组中存在的碱基修饰的信息也是有用的。具体地,通过使用对碱基修饰敏感的长读长技术,本公开内容可利用这种另外的或第 5 碱基数据,向样品分析和分类中加入分类特异性。由于已知 DNA 修饰会影响基因表达,显然,微生物如具有相同基因组但具有不同碱基修饰的细菌

应当被认为是具有不同活性 / 宿主相互作用的菌株。

[0106] 除了将读长和多重的优势应用于改善使用 16S、23S 或其他基因组位置的系统分类外,这些优势还可用于微生物组的真正表达谱的更完全阐述。因此,全长转录物测序将产生关于何种代谢途径与改善宿主健康最相关的更完整的概况。

[0107] 微生物组谱分析可包括核酸微阵列的使用。可使用微阵列技术在新鲜或固定的样品中测量微生物组。在该方法中,可将感兴趣的多核苷酸序列(包括 cDNA、RNA、mRNA 等和寡核苷酸)接种或排列在微芯片基底上。排列的序列随后可与互补于该基底上的寡核苷酸的特定探针杂交。排列的序列还可进行 PCR 扩增,核酸克隆的插入物可施加至密集阵列中的基底上。

[0108] 在一些应用中,可能有多于 100、500、1,000、2000、3,000、4,000、5,000、6,000、7,000、8,000、9,000 或 10,000 个核苷酸序列可施加至基底上。微排列的基因、可变区、基因间区或感兴趣的其他区域以每个微芯片大于 100、500、1,000、2000、3,000、4,000、5,000、6,000、7,000、8,000、9,000 或 10,000 个元件的密度被固定在微芯片上,这可适合于在严格条件下进行杂交。

[0109] 荧光标记的探针可通过掺入荧光核苷酸来生成。标记的探针随后可施加至芯片上,其与阵列的每个点特异性杂交。进行严格洗涤以去除非特异性结合的探针之后,可通过诸如共聚焦激光显微镜的设备或通过另一检测方法如 CCD 照相机扫描微阵列芯片。对每个排列元件的杂交的定量允许评估相应的丰度。通过使用双色荧光,由多于一种核酸来源生成的单独标记的探针可与阵列杂交。因此可确定对应于每个指定基因的核酸来源的相对丰度。对微阵列读出值的分析可通过商购可得的设备来进行。

[0110] 微生物组谱分析还可包括生物芯片的使用。生物芯片可用于筛选大量的大分子。生物芯片可被设计为具有固定的核酸分子、全长蛋白质、抗体、亲和体 (affibodies) (工程化为模拟单克隆抗体的小分子)、适体(基于核酸的配体)或化学化合物。芯片可被设计为在一个芯片上检测多个大分子类型。例如,芯片可被设计为在一个芯片上检测核酸分子、蛋白质和代谢物。生物芯片可用于并被设计为同时分析单一样品中的一组微生物。

[0111] 在一些应用中,微生物组谱分析可包括蛋白质微阵列的使用。蛋白质微阵列可以是本公开内容可使用的特定类型的生物芯片。该芯片可包括支持表面如载玻片、硝酸纤维素膜、珠子或微滴定板,捕获蛋白质的阵列可在固体表面上以排列的形式与该支持表面结合。蛋白质阵列检测方法可产生强信号和低背景。可向阵列上添加通常用荧光染料标记的检测探针分子。探针与固定的蛋白质之间的任何反应均能够引起可检测信号的发射。这样的蛋白质微阵列可以是快速的、自动化的,并且提供已知位于诊断测试的微生物读出值上的蛋白质标志物的高灵敏度。

[0112] 在一些应用中,微生物组谱分析可包括分析蛋白质微阵列的使用,该阵列可使用抗体、适体或亲和体的文库来构建。该阵列可用来自生物样品的复杂的蛋白质溶液进行探测,其通过捕获其特异性结合的蛋白质分子而起作用。使用各种检测系统对所得结合反应的分析可提供关于样品中特定蛋白质的表达水平以及对结合亲和力和特异性的测量的信息。这一类型的蛋白质微阵列在比较不同样品中的蛋白质表达时可能尤其有用。功能蛋白质微阵列可通过固定大量纯化的全长功能蛋白质或蛋白质结构域而构成,并且可用于鉴定蛋白质-蛋白质、蛋白质-DNA、蛋白质-RNA、蛋白质-磷脂和蛋白质-小分子相互作用,以

测定酶活性和检测抗体并证明其特异性。这些蛋白质微阵列生物芯片可用于研究样品中的完整蛋白质组的生物化学活性。

[0113] 在一些应用中,微生物组谱分析可包括反相蛋白质微阵列(RPA)的使用。反相蛋白质微阵列可由组织和细胞裂解物构建,所述组织和细胞裂解物可排列在微阵列上并用针对感兴趣的靶蛋白的抗体进行探测。这些抗体可用化学发光、荧光或比色测定进行检测。除了裂解物中的蛋白质外,也可以将参考对照肽印在载玻片上以允许蛋白质定量。

[0114] 在一些应用中,微生物组谱分析还可包括数字 PCR 设备或小滴数字 PCR 设备的使用。小滴数字 PCR 可用于将生物样品中的分子如 DNA、RNA 或蛋白质划分至区室,并鉴定和测量该区室中的分子。对每个小滴的探询可产生对生物样品中存在的分子的计数和测量。

E. 引物和探针

[0115] 对 16S 核糖体 RNA 基因的分析是可用来了解微生物多样性的一种方法。可使用的另一方法是对 23S 核糖体 RNA 基因的分析。这些分析的准确度强烈依赖于引物的选择。

[0116] 可通过多种方法制备引物,其包括但不限于,使用本领域公知的方法对合适序列的克隆和直接化学合成(Narang 等人,Methods Enzymol. 68:90(1979);Brown 等人,Methods Enzymol. 68:109(1979))。还可从商业来源如 Integrated DNA Technologies、Operon Technologies、Amersham Pharmacia Biotech、Sigma 和 Life Technologies 获得引物。此外,还可使用计算机程序设计引物,所述计算机程序包括但不限于阵列设计软件(Array Designer Software)(Arrayit Inc.)、用于遗传分析的寡核苷酸探针序列设计软件(Oligonucleotide Probe Sequence Design Software for Genetic Analysis)(Olympus Optical Co.)、NetPrimer 和来自 Hitachi Software Engineering 的 DNAsis。

[0117] 可用于分析 16S 核糖体 RNA 基因的引物包括但不限于 SEQ ID NOS 17-24。

[0118] 可用于分析 16S 核糖体 RNA 基因的引物包括但不限于 SEQ ID NOS 17-24 和 646-656。

[0119] 可用于分析 23S 核糖体 RNA 基因的引物包括但不限于 SEQ ID NOS 25-67 和 657-659。

[0120] 还可通过分析 16S 核糖体 RNA 与 23S 核糖体 RNA 之间的基因间区的方法描述微生物多样性。可用于分析 16S 核糖体 RNA 与 23S 核糖体 RNA 之间的基因间区的引物包括但不限于 SEQ ID NOS 270-364(正向基因间引物)和 551-645(反向基因间引物)。

[0121] 可被设计为用来特异性扩增和鉴定 16S 核糖体 RNA 和 23S 核糖体 RNA 中的可变区的引物包括但不限于 SEQ ID NOS 87-180(正向 16S 引物)、181-269(正向 23S 引物)、365-461(反向 16S 引物)和 462-550(反向 23S 引物)。引物可被设计为用来特异性扩增和鉴定微生物中的可变区或类似的区别性遗传元件。

[0122] 本文所述的引物或探针还可包括与本文所述的任何核酸序列具有至少 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%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%同源性的多核苷酸。

[0123] 本文所述的引物或探针还可包括与本文所述的任何核酸序列具有至少 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%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的多肽。

[0124] 在一些应用中,根据特定的应用将限制位点引入引物或探针序列中可能是有用的。本公开内容的方法可使用的限制酶的实例包括但不限于:AatII、Acc65I、AccI、AciI、AclI、AclI、AfeI、AflIII、AflIII、AgeI、AhdI、AleI、AluI、AlwI、AlwNI、ApaI、ApaLI、ApeKI、ApoI、AscI、AseI、AsiSI、AvaI、AvaII、AvrII、BaeGI、BaeI、BamHI、BanI、BanII、BbsI、BbvCI、BbvI、BccI、BceAI、BcgI、BciVI、BclI、BfaI、BfuAI、BfuCI、BglI、BglIII、BlnI、BmgBI、BmrI、BmtI、BpmI、Bpu10I、BpuEI、BsaAI、BsaBI、BsaHI、BsaI、BsaJI、BsaWI、BsaXI、BseRI、BseYI、BsgI、BsiEI、BsiHKAI、BsiWI、BslI、BsmAI、BsmBI、BsmFI、BsmI、BsoBI、Bsp1286I、BspCNI、BspDI、BspEI、BspHI、BspMI、BspQI、BsrBI、BsrDI、BsrFI、BsrGI、BsrI、BssHII、BssKI、BssSI、BstAPI、BstBI、BstEII、BstNI、BstUI、BstXI、BstYI、BstZ17I、Bsu36I、BtgI、BtgZI、BtsCI、BtsI、Cac8I、ClaI、CspCI、CviAII、CviKI-1、CviQI、DdeI、DpnI、DpnII、DraI、DraIII、DrdI、EaeI、EagI、EarI、EciI、Eco53kI、EcoNI、EcoO109I、EcoP15I、EcoRI、EcoRV、FatI、FauI、Fnu4HI、FokI、FseI、FspI、HaeII、HaeIII、HgaI、HhaI、HincII、HindIII、HinfI、HinPII、HpaI、HpaII、HphI、Hpy166II、Hpy188I、Hpy188III、Hpy99I、HpyAV、HpyCH4III、HpyCH4IV、HpyCH4V、KasI、KpnI、MboI、MboII、MfeI、MluI、MlyI、MmeI、MnII、MscI、MseI、MslI、MspAII、MspI、MwoI、NaeI、NarI、Nb. BbvCI、Nb. BsmI、Nb. BsrDI、Nb. BtsI、NciI、NcoI、NdeI、NgoMIV、NheI、NlaIII、NlaIV、NmeAIII、NotI、NruI、NsiI、NspI、Nt. AlwI、Nt. BbvCI、Nt. BsmAI、Nt. BspQI、Nt. BstNBI、Nt. CviPII、PacI、PaeR7I、PciI、PflFI、PflMI、PhoI、PleI、PmeI、PmlI、PpuMI、PshAI、PsiI、PspGI、PspOMI、PspXI、PstI、PvuI、PvuII、RsaI、RsrII、SacI、SacII、SalI、SapI、Sau3AI、Sau96I、SbfI、ScaI、ScrFI、SexAI、SfaNI、SfcI、SfiI、SfoI、SgrAI、SmaI、SmlI、SnaBI、SpeI、SphI、SspI、StuI、StyD4I、StyI、SwaI、T、Taq α I、TfiI、TliI、TseI、Tsp45I、Tsp509I、TspMI、TspRI、Tth111I、XbaI、XcmI、XhoI、XmaI、XmnI和ZraI。

[0125] 在一些应用中,根据特定的应用将条形码引入引物或探针序列中可能是有用的。本文提供了本发明可使用的条形码的实例。生物样品的条形码化可用来帮助如本文提供的多重测定。生物样品的条形码化可在本文所述的使用测序作为检测手段的方法中使用。

F. 基于算法的方法

[0126] 本公开内容提供用于建立受试者的诊断性微生物组谱的机器学习算法。根据该应用,诊断性微生物组谱可由微生物组谱生成得分,可以是与参考微生物组谱的比较,可以是在定义的阈值之上的微生物组谱的水平,或它们的组合。

[0127] 本公开内容包括使用较高错误率、单分子平台的测序方法。这些系统本质上是异步的,从而提供对于对组成微生物组的复杂菌株进行适当分类所必需的长读长。

[0128] 在扩增子测序(16S、23S和其他标志物基因)的情况下,首先过滤由该平台产生的原始数据,以用于适当的引物定向、配对和完成。然后,基于质量(大于0.95、0.99、0.999等的质量阈值是可能的)过滤所得的分子。这些分子随后形成有待用于建立从头群集的读取的基础集合,并可直接与已知的参考数据库进行比较。将与已知的参考数据库仅部分匹配的分子添加到新的命中数据库中。>1,000个碱基的严格读长阈值防止假读取错误地进入

新的命中数据库中。在群集中使用凭经验（使用模拟群落或非共生的引入菌株）确定的错误加权，以使平台特定的测序伪迹影响该群集的影响最小化。

[0129] 在 WGS 的情况下，使用凭经验确定（使用模拟群落或非共生的引入菌株）的截止读长和准确度，这些与最大灵敏度阈值相匹配。然后，基于质量（大于 0.95、0.99、0.999 等的质量阈值是可能的）过滤所得的分子。这些分子随后形成有待用于建立从头群集的读取的基础集合，并可直接与已知的参考数据库进行比较。将与已知的参考数据库仅部分匹配的分子添加到新的命中数据库中。>1,000 个碱基的严格读长阈值防止假读取错误地进入新的命中数据库中。在群集中使用凭经验（使用模拟群落或非共生的引入菌株）确定的错误加权，以使平台特定的测序伪迹影响该群集的影响最小化。

[0130] 可使用的机器学习算法的实例包括但不限于：弹性网络、随机森林、支持向量机和逻辑回归。本文提供的算法可帮助选择重要的微生物，并将潜在的测量转化为关于例如疾病风险、疾病可能性、疾病的存在或不存在、治疗响应和 / 或疾病状况的得分或概率。

[0131] 本文所述的任何方法、试剂盒和系统可利用诊断测定，以预测受试者的疾病状况或受试者对治疗剂响应的可能性。该诊断测定可利用一种或多种微生物的存在来计算定量得分，该定量得分可用于预测受试者的疾病状况或对治疗剂响应的可能性。该诊断测定可利用一种或多种微生物的存在和一种或多种特征如年龄、体重、性别、病史、危险因素、家族史来计算定量得分，该定量得分可用于预测受试者的疾病状况或对治疗剂响应的可能性。

[0132] 在一些应用中，诊断测定中得分的增加指示以下一种或多种的可能性增加：不良临床结果、良好的临床结果、高疾病风险、低疾病风险、完全响应、部分响应、病情稳定、无响应和被推荐用于疾病处置的治疗。在一些实施方案中，定量得分的降低指示以下一种或多种的可能性增加：不良临床结果、良好的临床结果、高疾病风险、低疾病风险、完全响应、部分响应、病情稳定、无响应和被推荐用于疾病处置的治疗。

[0133] 在一些应用中，诊断测定中得分的降低指示以下一种或多种的可能性增加：不良临床结果、良好的临床结果、高疾病风险、低疾病风险、完全响应、部分响应、病情稳定、无响应和被推荐用于疾病处置的治疗。在一些实施方案中，定量得分的降低指示以下一种或多种的可能性增加：不良临床结果、良好的临床结果、高疾病风险、低疾病风险、完全响应、部分响应、病情稳定、无响应和被推荐用于疾病处置的治疗。

[0134] 在一些应用中，在诊断测定中与参考谱类似的微生物组谱指示以下一种或多种的可能性增加：不良临床结果、良好的临床结果、高疾病风险、低疾病风险、完全响应、部分响应、病情稳定、无响应和被推荐用于疾病处置的治疗。在一些应用中，与参考谱不同的微生物组谱指示以下一种或多种的可能性增加：不良临床结果、良好的临床结果、高疾病风险、低疾病风险、完全响应、部分响应、病情稳定、无响应和被推荐用于疾病处置的治疗。

[0135] 在一些应用中，在诊断测定中的一个或多个微生物阈值的增加指示以下一种或多种的可能性增加：不良临床结果、良好的临床结果、高疾病风险、低疾病风险、完全响应、部分响应、病情稳定、无响应和被推荐用于疾病处置的治疗。在一些应用中，一个或多个微生物阈值的降低指示以下一种或多种的可能性增加：不良临床结果、良好的临床结果、高疾病风险、低疾病风险、完全响应、部分响应、病情稳定、无响应和被推荐用于疾病处置的治疗。

[0136] 在一些应用中，在诊断测定中的一个或多个微生物阈值的降低指示以下一种或多

种的可能性增加：不良临床结果、良好的临床结果、高疾病风险、低疾病风险、完全响应、部分响应、病情稳定、无响应和被推荐用于疾病处置的治疗。在一些应用中，一个或多个微生物阈值的降低指示以下一种或多种的可能性增加：不良临床结果、良好的临床结果、高疾病风险、低疾病风险、完全响应、部分响应、病情稳定、无响应和被推荐用于疾病处置的治疗。

[0137] 本公开内容提供了治疗方法。本文提供了对于受试者基于他们的微生物组谱分析给予普遍性治疗建议的方法和给予受试者特定的治疗建议的方法。治疗方法可包括以下步骤之一：确定从至少一个受试者获得的生物样品中受试者特定的微生物组谱的水平与第二微生物组谱的水平的第一比例；基于该确定检测该受试者中疾病的存在与否；以及向该受试者推荐至少一种普遍性或受试者特定的治疗，以改善疾病症状。

[0138] 任何诊断性微生物组谱、受试者特定的微生物组谱或本文所述的治疗剂 / 美容剂可包括一种或多种，但不限于以下微生物：贫养菌属 (*Abiotrophia*)、软弱贫养菌 (*Abiotrophia defectiva*)、贫养菌属、厌氧醋菌属 (*Acetanaerobacterium*)、延长厌氧醋菌 (*Acetanaerobacterium elongatum*)、厌氧醋菌、醋弧菌属 (*Acetivibrio*)、醋弧菌属细菌 (*Acetivibrio bacterium*)、醋弧菌属、醋酸杆菌属 (*Acetobacterium*)、醋酸杆菌属、伍氏醋酸杆菌 (*Acetobacterium woodii*)、无胆甾原体属 (*Acholeplasma*)、无胆甾原体属、氨基酸球菌属 (*Acidaminococcus*)、发酵氨基酸球菌属 (*Acidaminococcus fermentans*)、氨基酸球菌属 (*Acidaminococcus*)、酸菌属 (*Acidianus*)、布氏酸菌 (*Acidianus brierleyi*)、酸菌属、食酸菌属 (*Acidovorax*)、食酸菌属、不动杆菌属 (*Acinetobacter*)、*Acinetobacter guillouiae*、琼氏不动杆菌 (*Acinetobacter junii*)、不动杆菌属、放线杆菌属 (*Actinobacillus*)、放线杆菌 M1933/96/1、放线菌属、放线菌 ICM34、放线菌 ICM41、放线菌 ICM54、*Actinomyces lingnae*、龋齿放线菌 (*Actinomyces odontolyticus*)、口腔放线菌 (*Actinomyces oral*)、放线菌 ph3、放线菌属、*Adlercreutzia*、*Adlercreutzia equolifaciens*、*Adlercreutzia intestinal*、*Adlercreutzia*、气球菌属 (*Aerococcus*)、气球菌属、气单胞菌属 (*Aeromonas*)、气单胞菌 165C、嗜水气单胞菌 (*Aeromonas hydrophila*)、气单胞菌 RC50、气单胞菌属、嗜热古菌属 (*Aeropyrum*)、敏捷嗜热古菌 (*Aeropyrum pernix*)、嗜热古菌属、聚生杆菌属 (*Aggregatibacter*)、聚生杆菌属、阿格雷氏菌属 (*Agreia*)、*Agreia bicolorata*、阿格雷氏菌属、土壤单胞菌属 (*Agromonas*)、土壤单胞菌 CS30、*Akkermansia*、*Akkermansia muciniphila*、*Akkermansia*、*Alistipes*、*Alistipes ANH*、*Alistipes AP11*、*Alistipes bacterium*、*Alistipes CCUG*、*Alistipes DJF_B185*、*Alistipes DSM*、*Alistipes EBA6-25cl2*、*Alistipes finegoldii*、*Alistipes indistinctus*、*Alistipes JC136*、*Alistipes NML05A004*、*Alistipes onderdonkii*、*Alistipes putredinis*、*Alistipes RMA*、*Alistipes senegalensis*、*Alistipes shahii*、*Alistipes Smarlab*、*Alistipes*、*Alkalibaculum*、*Alkalibaculum*、*Alkaliflexus*、*Alkaliflexus*、*Allisonella*、*Allisonella histaminiformans*、*Allisonella*、*Alloscardovia*、*Alloscardovia omnicoles*、*Anaerofilum*、*Anaerofilum*、*Anaerofustis*、*Anaerofustis stercorihominis*、*Anaerofustis*、厌氧枝原体属 (*Anaeroplasma*)、厌氧枝原体属、*Anaerostipes*、*Anaerostipes 08964*、*Anaerostipes 1y-2*、*Anaerostipes 494a*、*Anaerostipes 5_1_63FAA*、*Anaerostipes AIP*、*Anaerostipes* 细菌、*Anaerostipes butyraticus*、*Anaerostipes caccae*、*Anaerostipes hadrum*、*Anaerostipes IE4*、

Anaerostipes indolis、Anaerostipes、Anaerotruncus、Anaerotruncus colihominis、Anaerotruncus NML、Anaerotruncus、Aquicola、Aquicola、弓形菌属 (Arcobacter)、弓形菌属、节杆菌属 (Arthrobacter)、节杆菌 FV1-1、Asaccharobacter、Asaccharobacter celatus、Asaccharobacter、无甾醇枝原体属 (Asteroleplasma)、无甾醇枝原体属、Atopobacter、Atopobacter phocae、阿托波氏菌属 (Atopobium)、极小阿托波氏菌 (Atopobium parvulum)、裂阿托波氏菌 (Atopobium rimae)、阿托波氏菌属、嗜菌弧菌属 (Bacteriovorax)、嗜菌弧菌属、拟杆菌属 (Bacteroides)、拟杆菌 31SF18、拟杆菌 326-8、拟杆菌 35AE31、拟杆菌 35AE37、拟杆菌 35BE34、拟杆菌 4072、拟杆菌 7853、生酸拟杆菌 (Bacteroides acidifaciens)、拟杆菌 AP1、拟杆菌 AR20、拟杆菌 AR29、拟杆菌 B2、拟杆菌属细菌、Bacteroides barnesiae、拟杆菌 BLBE-6、拟杆菌 BV-1、粪拟杆菌 (Bacteroides caccae)、Bacteroides CannelCatfish9、Bacteroides cellulolyticus、Bacteroides chinchillae、拟杆菌 CIP103040、Bacteroides clarus、Bacteroides coprocola、Bacteroides coprophilus、拟杆菌 D8、拟杆菌 DJF_B097、拟杆菌 dnLKV2、拟杆菌 dnLKV7、拟杆菌 dnLKV9、Bacteroides dorei、拟杆菌 EBA5-17、埃氏拟杆菌 (Bacteroides eggerthii)、拟杆菌富集 (Bacteroides enrichment)、拟杆菌 F-4、Bacteroides faecichinchillae、Bacteroides faecis、Bacteroides fecal、Bacteroides finegoldii、脆弱拟杆菌 (Bacteroides fragilis)、Bacteroides gallinarum、生溃疡拟杆菌 (Bacteroides helcogenes)、拟杆菌 ic1292、Bacteroides intestinalis、Bacteroides massiliensis、Bacteroides mpn isolate、拟杆菌 NB-8、Bacteroides new、拟杆菌 nlaezlc13、拟杆菌 nlaezlc158、拟杆菌 nlaezlc159、拟杆菌 nlaezlc161、拟杆菌 nlaezlc163、拟杆菌 nlaezlc167、拟杆菌 nlaezlc172、拟杆菌 nlaezlc18、拟杆菌 nlaezlc182、拟杆菌 nlaezlc190、拟杆菌 nlaezlc198、拟杆菌 nlaezlc204、拟杆菌 nlaezlc205、拟杆菌 nlaezlc206、拟杆菌 nlaezlc207、拟杆菌 nlaezlc211、拟杆菌 nlaezlc218、拟杆菌 nlaezlc257、拟杆菌 nlaezlc260、拟杆菌 nlaezlc261、拟杆菌 nlaezlc263、拟杆菌 nlaezlc308、拟杆菌 nlaezlc315、拟杆菌 nlaezlc322、拟杆菌 nlaezlc324、拟杆菌 nlaezlc331、拟杆菌 nlaezlc339、拟杆菌 nlaezlc36、拟杆菌 nlaezlc367、拟杆菌 nlaezlc375、拟杆菌 nlaezlc376、拟杆菌 nlaezlc380、拟杆菌 nlaezlc391、拟杆菌 nlaezlc459、拟杆菌 nlaezlc484、拟杆菌 nlaezlc501、拟杆菌 nlaezlc504、拟杆菌 nlaezlc515、拟杆菌 nlaezlc519、拟杆菌 nlaezlc532、拟杆菌 nlaezlc557、拟杆菌 nlaezlc57、拟杆菌 nlaezlc574、拟杆菌 nlaezlc592、拟杆菌 nlaezlg105、拟杆菌 nlaezlg117、拟杆菌 nlaezlg127、拟杆菌 nlaezlg136、拟杆菌 nlaezlg143、拟杆菌 nlaezlg157、拟杆菌 nlaezlg167、拟杆菌 nlaezlg171、拟杆菌 nlaezlg187、拟杆菌 nlaezlg194、拟杆菌 nlaezlg195、拟杆菌 nlaezlg199、拟杆菌 nlaezlg209、拟杆菌 nlaezlg212、拟杆菌 nlaezlg213、拟杆菌 nlaezlg218、拟杆菌 nlaezlg221、拟杆菌 nlaezlg228、拟杆菌 nlaezlg234、拟杆菌 nlaezlg237、拟杆菌 nlaezlg24、拟杆菌 nlaezlg245、拟杆菌 nlaezlg257、拟杆菌 nlaezlg27、拟杆菌 nlaezlg285、拟杆菌 nlaezlg288、拟杆菌 nlaezlg295、拟杆菌 nlaezlg296、拟杆菌 nlaezlg303、拟杆菌 nlaezlg310、拟杆菌 nlaezlg312、拟杆菌 nlaezlg327、拟杆菌 nlaezlg329、拟杆菌 nlaezlg336、拟杆菌 nlaezlg338、拟杆菌 nlaezlg347、拟杆菌

nlaezlg356、拟杆菌 nlaezlg373、拟杆菌 nlaezlg376、拟杆菌 nlaezlg380、拟杆菌 nlaezlg382、拟杆菌 nlaezlg385、拟杆菌 nlaezlg4、拟杆菌 nlaezlg422、拟杆菌 nlaezlg437、拟杆菌 nlaezlg454、拟杆菌 nlaezlg455、拟杆菌 nlaezlg456、拟杆菌 nlaezlg458、拟杆菌 nlaezlg459、拟杆菌 nlaezlg46、拟杆菌 nlaezlg461、拟杆菌 nlaezlg475、拟杆菌 nlaezlg481、拟杆菌 nlaezlg484、拟杆菌 nlaezlg5、拟杆菌 nlaezlg502、拟杆菌 nlaezlg515、拟杆菌 nlaezlg518、拟杆菌 nlaezlg521、拟杆菌 nlaezlg54、拟杆菌 nlaezlg6、拟杆菌 nlaezlg8、拟杆菌 nlaezlg80、拟杆菌 nlaezlg98、拟杆菌 nlaezlh120、拟杆菌 nlaezlh15、拟杆菌 nlaezlh162、拟杆菌 nlaezlh17、拟杆菌 nlaezlh174、拟杆菌 nlaezlh18、拟杆菌 nlaezlh188、拟杆菌 nlaezlh192、拟杆菌 nlaezlh194、拟杆菌 nlaezlh195、拟杆菌 nlaezlh207、拟杆菌 nlaezlh22、拟杆菌 nlaezlh250、拟杆菌 nlaezlh251、拟杆菌 nlaezlh28、拟杆菌 nlaezlh313、拟杆菌 nlaezlh319、拟杆菌 nlaezlh321、拟杆菌 nlaezlh328、拟杆菌 nlaezlh334、拟杆菌 nlaezlh390、拟杆菌 nlaezlh391、拟杆菌 nlaezlh414、拟杆菌 nlaezlh416、拟杆菌 nlaezlh419、拟杆菌 nlaezlh429、拟杆菌 nlaezlh439、拟杆菌 nlaezlh444、拟杆菌 nlaezlh45、拟杆菌 nlaezlh46、拟杆菌 nlaezlh462、拟杆菌 nlaezlh463、拟杆菌 nlaezlh465、拟杆菌 nlaezlh468、拟杆菌 nlaezlh471、拟杆菌 nlaezlh472、拟杆菌 nlaezlh474、拟杆菌 nlaezlh479、拟杆菌 nlaezlh482、拟杆菌 nlaezlh49、拟杆菌 nlaezlh493、拟杆菌 nlaezlh496、拟杆菌 nlaezlh497、拟杆菌 nlaezlh499、拟杆菌 nlaezlh50、拟杆菌 nlaezlh531、拟杆菌 nlaezlh535、拟杆菌 nlaezlh8、拟杆菌 nlaezlp104、拟杆菌 nlaezlp105、拟杆菌 nlaezlp108、拟杆菌 nlaezlp132、拟杆菌 nlaezlp133、拟杆菌 nlaezlp151、拟杆菌 nlaezlp157、拟杆菌 nlaezlp166、拟杆菌 nlaezlp167、拟杆菌 nlaezlp171、拟杆菌 nlaezlp178、拟杆菌 nlaezlp187、拟杆菌 nlaezlp191、拟杆菌 nlaezlp196、拟杆菌 nlaezlp208、拟杆菌 nlaezlp213、拟杆菌 nlaezlp228、拟杆菌 nlaezlp233、拟杆菌 nlaezlp267、拟杆菌 nlaezlp278、拟杆菌 nlaezlp282、拟杆菌 nlaezlp286、拟杆菌 nlaezlp295、拟杆菌 nlaezlp299、拟杆菌 nlaezlp301、拟杆菌 nlaezlp302、拟杆菌 nlaezlp304、拟杆菌 nlaezlp317、拟杆菌 nlaezlp319、拟杆菌 nlaezlp32、拟杆菌 nlaezlp332、拟杆菌 nlaezlp349、拟杆菌 nlaezlp35、拟杆菌 nlaezlp356、拟杆菌 nlaezlp370、拟杆菌 nlaezlp371、拟杆菌 nlaezlp376、拟杆菌 nlaezlp395、拟杆菌 nlaezlp402、拟杆菌 nlaezlp403、拟杆菌 nlaezlp409、拟杆菌 nlaezlp412、拟杆菌 nlaezlp436、拟杆菌 nlaezlp438、拟杆菌 nlaezlp440、拟杆菌 nlaezlp447、拟杆菌 nlaezlp448、拟杆菌 nlaezlp451、拟杆菌 nlaezlp476、拟杆菌 nlaezlp478、拟杆菌 nlaezlp483、拟杆菌 nlaezlp489、拟杆菌 nlaezlp493、拟杆菌 nlaezlp557、拟杆菌 nlaezlp559、拟杆菌 nlaezlp564、拟杆菌 nlaezlp565、拟杆菌 nlaezlp572、拟杆菌 nlaezlp573、拟杆菌 nlaezlp576、拟杆菌 nlaezlp591、拟杆菌 nlaezlp592、拟杆菌 nlaezlp631、拟杆菌 nlaezlp633、拟杆菌 nlaezlp696、拟杆菌 nlaezlp7、拟杆菌 nlaezlp720、拟杆菌 nlaezlp730、拟杆菌 nlaezlp736、拟杆菌 nlaezlp737、拟杆菌 nlaezlp754、拟杆菌 nlaezlp759、拟杆菌 nlaezlp774、拟杆菌 nlaezlp828、拟杆菌 nlaezlp854、拟杆菌 nlaezlp860、拟杆菌 nlaezlp886、拟杆菌 nlaezlp887、拟杆菌 nlaezlp900、拟杆菌 nlaezlp909、拟杆菌 nlaezlp913、拟杆菌

nlaezlp916、拟杆菌 nlaezlp920、拟杆菌 nlaezlp96、*Bacteroides nordii*、*Bacteroides oleiciplenus*、卵形拟杆菌 (*Bacteroides ovatus*)、*Bacteroides paurosaccharolyticus*、*Bacteroides plebeius*、拟杆菌 R6、*Bacteroides rodentium*、拟杆菌 S-17、拟杆菌 S-18、*Bacteroides salyersiae*、拟杆菌 SLC1-38、拟杆菌 Smarlab、拟杆菌' Smarlab、*Bacteroides stercorisoris*、粪便拟杆菌、*Bacteroides str*、多形拟杆菌 (*Bacteroides thetaiotaomicron*)、拟杆菌 TP-5、拟杆菌属、单形拟杆菌属 (*Bacteroides uniformis*)、普通拟杆菌 (*Bacteroides vulgatus*)、拟杆菌 WA1、拟杆菌 WH2、拟杆菌 WH302、拟杆菌 WH305、拟杆菌 XB12B、拟杆菌 XB44A、拟杆菌 X077B42、*Bacteroides xylanisolvens*、*Barnesiella*、*Barnesiella intestinihominis*、*Barnesiella NSB1*、*Barnesiella*、*Barnesiella viscericola*、*Bavariicoccus*、*Bavariicoccus*、蛭弧菌属 (*Bdellovibrio*)、口腔蛭弧菌属 (*Bdellovibrio oral*)、*Bergeriella*、*Bergeriella*、双歧杆菌属 (*Bifidobacterium*)、双歧杆菌 103、双歧杆菌 108、双歧杆菌 113、双歧杆菌 120、双歧杆菌 138、双歧杆菌 33、双歧杆菌 Acbbto5、青春双歧杆菌 (*Bifidobacterium adolescentis*)、双歧杆菌 Amsbbt12、角双歧杆菌 (*Bifidobacterium angulatum*)、动物双歧杆菌 (*Bifidobacterium animalis*)、双歧杆菌属细菌、两歧双歧杆菌 (*Bifidobacterium bifidum*)、双歧杆菌 Bisn6、双歧杆菌 Bma6、短双歧杆菌 (*Bifidobacterium breve*)、链状双歧杆菌 (*Bifidobacterium catenulatum*)、豚双歧杆菌 (*Bifidobacterium choerinum*)、棒状双歧杆菌 (*Bifidobacterium coryneforme*)、齿双歧杆菌 (*Bifidobacterium dentium*)、双歧杆菌 DJF_WC44、双歧杆菌 F-10、双歧杆菌 F-11、双歧杆菌群 (*Bifidobacterium group*)、双歧杆菌 h12、双歧杆菌 HMLN1、双歧杆菌 HMLN12、双歧杆菌 HMLN5、双歧杆菌 iarfr2341d、双歧杆菌 iarfr642d48、双歧杆菌 ic1332、蜜蜂双歧杆菌 (*Bifidobacterium indicum*)、*Bifidobacterium kashiwanohense*、双歧杆菌 LISLUCIII-2、长双歧杆菌 (*Bifidobacterium longum*)、双歧杆菌 M45、瘤胃双歧杆菌 (*Bifidobacterium merycicum*)、最小双歧杆菌 (*Bifidobacterium minimum*)、双歧杆菌 MSX5B、口腔双歧杆菌 (*Bifidobacterium oral*)、双歧杆菌 PG12A、双歧杆菌 PL1、假小链双歧杆菌 (*Bifidobacterium pseudocatenulatum*)、假长双歧杆菌 (*Bifidobacterium pseudolongum*)、小鸡双歧杆菌 (*Bifidobacterium pullorum*)、反刍双歧杆菌 (*Bifidobacterium ruminantium*)、双歧杆菌 S-10、世纪双歧杆菌 (*Bifidobacterium saeculare*)、*Bifidobacterium saguini*、*Bifidobacterium scardovii*、*Bifidobacterium simiae*、双歧杆菌 SLPYG-1、*Bifidobacterium stellenboschense*、*Bifidobacterium stercoris*、双歧杆菌 TM-7、双歧杆菌 Trm9、双歧杆菌属、嗜胆菌属 (*Bilophila*)、嗜胆菌 nlaezlh528、嗜胆菌属、沃氏嗜胆菌 (*Bilophila wadsworthia*)、*Blautia*、*Blautia* 细菌、*Blautia* CE2、*Blautia* CE6、*Blautia coccoides*、*Blautia* DJF_VR52、*Blautia* DJF_VR67、*Blautia* DJF_VR70k1、*Blautia formate*、*Blautia glucerasea*、*Blautia hansenii*、*Blautia ic1272*、*Blautia IE5*、*Blautia K-1*、*Blautia luti*、*Blautia M-1*、*Blautia mpn isolate*、*Blautia nlaezlc25*、*Blautia nlaezlc259*、*Blautia nlaezlc51*、*Blautia nlaezlc520*、*Blautia nlaezlc542*、*Blautia nlaezlc544*、*Blautia nlaezlh27*、*Blautia nlaezlh316*、*Blautia nlaezlh317*、*Blautia obeum*、*Blautia producta*、*Blautia productus*、*Blautia schinkii*、*Blautia Ser5*、*Blautia Ser8*、*Blautia*、*Blautia WAL*、*Blautia wexlerae*、*Blautia YHC-4*、*Brenneria*、*Brenneria*、短杆菌属 (*Brevibacterium*)、短杆菌属、索丝菌属

(*Brochothrix*)、热杀索丝菌 (*Brochothrix thermosphacta*)、布丘氏菌属 (*Buttiauxella*)、布丘氏菌 57916、乡间布丘氏菌 (*Buttiauxella gaviniae*)、*Butyricicoccus*、*Butyricicoccus* 细菌、*Butyricicoccus*、*Butyricimonas*、*Butyricimonas* 180-3、*Butyricimonas* 214-4、*Butyricimonas* 细菌、*Butyricimonas* GD2、*Butyricimonas synergistica*、*Butyricimonas*、*Butyricimonas virosa*、丁酸弧菌属 (*Butyrivibrio*)、溶纤维丁酸弧菌 (*Butyrivibrio fibrisolvens*)、*Butyrivibrio hungatei*、丁酸弧菌属、*Caldimicrobium*、*Caldimicrobium*、*Caldisericum*、*Caldisericum*、弯曲杆菌属 (*Campylobacter*)、大肠弯曲杆菌 (*Campylobacter coli*)、*Campylobacter hominis*、弯曲杆菌属、二氧化碳嗜纤维菌属 (*Capnocytophaga*)、二氧化碳嗜纤维菌属、肉杆菌属 (*Carnobacterium*)、类湖底肉杆菌 (*Carnobacterium alterfunditum*)、肉杆菌属、显核菌属 (*Caryophanon*)、显核菌属、*Catenibacterium*、*Catenibacterium mitsuokai*、*Catenibacterium*、卡托氏菌属 (*Catonella*)、卡托氏菌属、柄杆菌属 (*Caulobacter*)、柄杆菌属、噬纤维素菌属 (*Cellulophaga*)、噬纤维素菌属、*Cellulosilyticum*、*Cellulosilyticum*、鲸杆菌属 (*Cetobacterium*)、鲸杆菌属、螯合球菌属 (*Chelatococcus*)、螯合球菌属、绿菌属 (*Chlorobium*)、绿菌属、金黄杆菌属 (*Chryseobacterium*)、金黄杆菌 A1005、金黄杆菌 KJ9C8、金黄杆菌属、柠檬酸杆菌属 (*Citrobacter*)、柠檬酸杆菌 1、*Citrobacter agglomerans*、无丙二酸柠檬酸杆菌 (*Citrobacter amalonaticus*)、*Citrobacter ascorbata*、柠檬酸杆菌属细菌 (*Citrobacter bacterium*)、柠檬酸杆菌属 BinzhouCLT、布氏柠檬酸杆菌 (*Citrobacter braakii*)、柠檬酸杆菌富集、柠檬酸杆菌 F24、柠檬酸杆菌 F96、法氏柠檬酸杆菌 (*Citrobacter farmeri*)、弗氏柠檬酸杆菌 (*Citrobacter freundii*)、*Citrobacter gillennii*、柠檬酸杆菌 HBKC_SR1、柠檬酸杆菌 HD4. 9、*Citrobacter hormaechei*、柠檬酸杆菌 I91-3、柠檬酸杆菌 ka55、*Citrobacter lapagei*、柠檬酸杆菌 LAR-1、*Citrobacter ludwigii*、柠檬酸杆菌 MEB5、柠檬酸杆菌 MS36、*Citrobacter murlinae*、柠檬酸杆菌 nlaezlc269、柠檬酸杆菌 P014、柠檬酸杆菌 P042bN、柠檬酸杆菌 P046a、柠檬酸杆菌 P073、柠檬酸杆菌 SR3、柠檬酸杆菌 T1、柠檬酸杆菌 tnt4、柠檬酸杆菌 tnt5、*Citrobacter trout*、柠檬酸杆菌 TSA-1、柠檬酸杆菌属、魏氏柠檬酸杆菌 (*Citrobacter werkmanii*)、*Cloacibacillus*、*Cloacibacillus adv66*、*Cloacibacillus nlaezlp702*、*Cloacibacillus NML05A017*、*Cloacibacillus*、*Cloacibacterium*、*Cloacibacterium*、*Collinsella*、*Collinsella A-1*、*Collinsella aerofaciens*、*Collinsella AUH-Julong21*、*Collinsella* 细菌、*Collinsella CCUG*、*Collinsella*、丛毛单胞菌属 (*Comamonas*)、*Comamonas straminea*、睾丸酮丛毛单胞菌 (*Comamonas testosteroni*)、*Conexibacter*、*Conexibacter*、粪芽孢菌属 (*Coprobacillus*)、粪芽孢菌属细菌、*Coprobacillus cateniformis*、粪芽孢菌 TM-40、粪芽孢菌属、粪球菌属 (*Coprococcus*)、粪球菌 14505、粪球菌属细菌、尖锐粪球菌 (*Coprococcus catus*)、伴生粪球菌 (*Coprococcus comes*)、规则粪球菌 (*Coprococcus eutactus*)、*Coprococcus nexile*、粪球菌属、*Coralimargarita*、*Coralimargarita fucoidanolyticus*、*Coralimargarita marisflavi*、*Coralimargarita*、棒杆菌属 (*Corynebacterium*)、无枝菌酸棒杆菌 (*Corynebacterium amycolatum*)、*Corynebacterium durum*、考克斯氏体属 (*Coxiella*)、考克斯氏体属、阪崎肠杆菌 (*Cronobacter*)、*Cronobacter dublinensis*、*Cronobacter*

sakazakii、Cronobacter turicensis、Cryptobacterium、Cryptobacterium curtum、贪铜菌属 (Cupriavidus)、Cupriavidus eutropha、Dechloromonas、Dechloromonas HZ、脱硫杆菌属 (Desulfobacterium)、脱硫杆菌属、脱硫叶菌属 (Desulfobulbus)、脱硫叶菌属、Desulfopila、Desulfopila La4.1、脱硫弧菌属 (Desulfovibrio)、脱硫弧菌属 D4、脱硫脱硫弧菌 (Desulfovibrio desulfuricans)、脱硫弧菌 DSM12803、脱硫弧菌富集、Desulfovibrio fairfieldensis、脱硫弧菌 LNB1、Desulfovibrio piger、脱硫弧菌属、戴阿利斯特杆菌属 (Dialister)、戴阿利斯特杆菌属 E2_20、戴阿利斯特杆菌 GBA27、Dialister invisus、口腔戴阿利斯特杆菌 (Dialister oral)、Dialister succinatiphilus、戴阿利斯特杆菌属、Dorea、Dorea auhjulong64、Dorea 细菌、Dorea formicigenerans、Dorea longicatena、Dorea mpn isolate、Dorea、Dysgonomonas、Dysgonomonas gadei、Dysgonomonas、爱德华氏菌属 (Edwardsiella)、迟钝爱德华氏菌 (Edwardsiella tarda)、Eggerthella、Eggerthella E1、Eggerthella lenta、Eggerthella MLG043、Eggerthella MVA1、Eggerthella S6-C1、Eggerthella SDG-2、Eggerthella sinensis、Eggerthella str、Eggerthella、水栖菌属 (Enhydrobacter)、水栖菌属、肠杆菌属 (Enterobacter)、肠杆菌 1050、肠杆菌 1122、肠杆菌 77000、肠杆菌 82353、肠杆菌 9C、肠杆菌 A5C、Enterobacter adecarboxylata、产气肠杆菌 (Enterobacter aerogenes)、成团肠杆菌 (Enterobacter agglomerans)、Enterobacter AJAR-A2、河生肠杆菌 (Enterobacter amnigenus)、阿氏肠杆菌 (Enterobacter asburiae)、肠杆菌 B1 (2012)、肠杆菌 B363、肠杆菌 B509、肠杆菌属细菌、肠杆菌 Badong3、肠杆菌 BEC441、肠杆菌 C8、生癌肠杆菌 (Enterobacter cancerogenus)、阴沟肠杆菌 (Enterobacter cloacae)、肠杆菌 CO、肠杆菌 core2、Enterobacter cowanii、肠杆菌 dc6、肠杆菌 DRSBII、肠杆菌富集、肠杆菌 FL13-2-1、肠杆菌 GIST-NKst10、肠杆菌 GIST-NKst9、肠杆菌 GJ1-11、肠杆菌 gx-148、霍氏肠杆菌 (Enterobacter hormaechei)、肠杆菌 I-Bh20-21、肠杆菌 ICB113、Enterobacter kobei、肠杆菌 KW14、肠杆菌 112、Enterobacter ludwigii、肠杆菌 M10_1B、肠杆菌 M1R3、Enterobacter marine、肠杆菌 NCCP-167、Enterobacter of、Enterobacter oryzae、Enterobacter oxytoca、肠杆菌 P101、肠杆菌 S11、肠杆菌 SEL2、肠杆菌 SPh、肠杆菌 SSASP5、Enterobacter terrigena、肠杆菌 TNT3、肠杆菌 TP2MC、肠杆菌 TS4、肠杆菌 TSSAS2-48、肠杆菌属、肠杆菌 ZYXCA1、肠球菌属 (Enterococcus)、肠球菌 020824/02-A、肠球菌 1275b、肠球菌 16C、肠球菌 48、肠球菌 6114、肠球菌 ABRIINW-H61、Enterococcus asini、鸟肠球菌 (Enterococcus avium)、Enterococcus azikeevi、肠球菌属细菌、肠球菌 BBDP57、肠球菌 BPH34、肠球菌 Bt、Enterococcus canis、铅黄肠球菌 (Enterococcus casseliflavus)、肠球菌 CmNA2、肠球菌 Da-20、Enterococcus devriesei、殊异肠球菌 (Enterococcus dispar)、肠球菌 DJF_030、肠球菌 DMB4、耐久肠球菌 (Enterococcus durans)、肠球菌富集、肠球菌 F81、粪肠球菌 (Enterococcus faecalis)、屎肠球菌 (Enterococcus faecium)、肠球菌 fcc9、Enterococcus fecal、黄色肠球菌 (Enterococcus flavescens)、Enterococcus fluvialis、肠球菌 FR-3、肠球菌 FUA3374、鹌鸡肠球菌 (Enterococcus gallinarum)、肠球菌 GHAPRB1、肠球菌 GSC-2、肠球菌 GYPB01、Enterococcus hermanniensis、小肠肠球菌 (Enterococcus hirae)、乳酸肠球菌 (Enterococcus lactis)、病臭肠球菌 (Enterococcus malodoratus)、Enterococcus manure、Enterococcus marine、肠球菌 MNC1、Enterococcus

moraviensis、肠球菌 MS2、蒙氏肠球菌 (*Enterococcus mundtii*)、肠球菌 NAB15、肠球菌 NBRC、肠球菌 nlaezlc434、肠球菌 nlaezlg106、肠球菌 nlaezlg87、肠球菌 nlaezlh339、肠球菌 nlaezlh375、肠球菌 nlaezlh381、肠球菌 nlaezlh383、肠球菌 nlaezlh405、肠球菌 nlaezlp116、肠球菌 nlaezlp148、肠球菌 nlaezlp401、肠球菌 nlaezlp650、类鸟肠球菌 (*pseudoavium*)、肠球菌 R-25205、棉子糖肠球菌 (*Enterococcus raffinosus*)、*Enterococcus rottae*、肠球菌 RU07、解糖肠球菌 (*Enterococcus saccharolyticus*)、*Enterococcus saccharominimus*、*Enterococcus sanguinicola*、肠球菌 SCA16、肠球菌 SCA2、肠球菌 SE138、肠球菌 SF-1、肠球菌 *sulfureus*、肠球菌 SV6、肠球菌 tela、肠球菌 te32a、肠球菌 te42a、肠球菌 te45r、肠球菌 te49a、肠球菌 te51a、肠球菌 te58r、肠球菌 te59r、肠球菌 te61r、肠球菌 te93r、肠球菌 te95a、肠球菌属、*Enterorhabdus*、*Enterorhabdus caecimuris*、*Enterorhabdus*、欧文氏菌属 (*Erwinia*)、*Erwinia agglomerans*、*Erwinia enterica*、大黄欧文氏菌 (*Erwinia rhapontici*)、*Erwinia tasmaniensis*、欧文氏菌属、*Erysipelotrichaceae incertae sedis*、*Erysipelotrichaceae incertae sedis aff*、*Erysipelotrichaceae incertae sedis* 细菌、*Erysipelotrichaceae incertae sedis biforme*、*Erysipelotrichaceae incertae sedis C-1*、*Erysipelotrichaceae incertae sedis cylindroides*、*Erysipelotrichaceae incertae sedis GK12*、*Erysipelotrichaceae incertae sedis innocuum*、*Erysipelotrichaceae incertae sedis nlaezlc332*、*Erysipelotrichaceae incertae sedis nlaezlc340*、*Erysipelotrichaceae incertae sedis nlaezlg420*、*Erysipelotrichaceae incertae sedis nlaezlg425*、*Erysipelotrichaceae incertae sedis nlaezlg440*、*Erysipelotrichaceae incertae sedis nlaezlg463*、*Erysipelotrichaceae incertae sedis nlaezlh340*、*Erysipelotrichaceae incertae sedis nlaezlh354*、*Erysipelotrichaceae incertae sedis nlaezlh379*、*Erysipelotrichaceae incertae sedis nlaezlh380*、*Erysipelotrichaceae incertae sedis nlaezlh385*、*Erysipelotrichaceae incertae sedis nlaezlh410*、*Erysipelotrichaceae incertae sedis tortuosum*、埃希氏菌 / 志贺氏菌 (*Escherichia/Shigella*)、埃希氏菌 / 志贺氏菌 29(2010)、埃希氏菌 / 志贺氏菌 4091、埃希氏菌 / 志贺氏菌 4104、埃希氏菌 / 志贺氏菌 8gw18、埃希氏菌 / 志贺氏菌 A94、埃希氏菌 / *Shigella albertii*、埃希氏菌 / 志贺氏菌 B-1012、埃希氏菌 / 志贺氏菌 B4、埃希氏菌 / 志贺氏菌属细菌、埃希氏菌 / 志贺氏菌 BBDP15、埃希氏菌 / 志贺氏菌 BBDP80、埃希氏菌 / 鲍氏志贺氏菌、埃希氏菌 / *Shigella carotovorum*、埃希氏菌 / 志贺氏菌 CERAR、埃希氏菌 / 大肠志贺氏菌、埃希氏菌 / 志贺氏菌 DBC-1、埃希氏菌 / 志贺氏菌 dc262011、埃希氏菌 / 痢疾志贺氏菌、埃希氏菌 / 志贺氏菌富集、埃希氏菌 / 志贺氏菌埃希氏菌、埃希氏菌 / *Shigella fecal*、埃希氏菌 / *Shigella fergusonii*、埃希氏菌 / 弗氏志贺氏菌、埃希氏菌 / 志贺氏菌 GDR05、埃希氏菌 / 志贺氏菌 GDR07、埃希氏菌 / 志贺氏菌 H7、埃希氏菌 / *Shigella marine*、埃希氏菌 / 志贺氏菌 ML2-46、埃希氏菌 / *Shigella mpn isolate*、埃希氏菌 / 志贺氏菌 NA、埃希氏菌 / 志贺氏菌 nlaezlg330、埃希氏菌 / 志贺氏菌 nlaezlg400、埃希氏菌 / 志贺氏菌 nlaezlg441、埃希氏菌 / 志贺氏菌 nlaezlg506、埃希氏菌 / 志贺氏菌 nlaezlh204、埃希氏菌 / 志贺氏菌 nlaezlh208、埃希氏菌 / 志贺氏菌

nlaezlh209、埃希氏菌 / 志贺氏菌 nlaezlh213、埃希氏菌 / 志贺氏菌 nlaezlh214、埃希氏菌 / 志贺氏菌 nlaezlh4、埃希氏菌 / 志贺氏菌 nlaezlh435、埃希氏菌 / 志贺氏菌 nlaezlh81、埃希氏菌 / 志贺氏菌 nlaezlp126、埃希氏菌 / 志贺氏菌 nlaezlp198、埃希氏菌 / 志贺氏菌 nlaezlp21、埃希氏菌 / 志贺氏菌 nlaezlp235、埃希氏菌 / 志贺氏菌 nlaezlp237、埃希氏菌 / 志贺氏菌 nlaezlp239、埃希氏菌 / 志贺氏菌 nlaezlp25、埃希氏菌 / 志贺氏菌 nlaezlp252、埃希氏菌 / 志贺氏菌 nlaezlp275、埃希氏菌 / 志贺氏菌 nlaezlp280、埃希氏菌 / 志贺氏菌 nlaezlp51、埃希氏菌 / 志贺氏菌 nlaezlp53、埃希氏菌 / 志贺氏菌 nlaezlp669、埃希氏菌 / 志贺氏菌 nlaezlp676、埃希氏菌 / 志贺氏菌 nlaezlp717、埃希氏菌 / 志贺氏菌 nlaezlp731、埃希氏菌 / 志贺氏菌 nlaezlp826、埃希氏菌 / 志贺氏菌 nlaezlp877、埃希氏菌 / 志贺氏菌 nlaezlp884、埃希氏菌 / 志贺氏菌 NMU-ST2、埃希氏菌 / 志贺氏菌 oc182011、埃希氏菌 / 志贺氏菌 of、埃希氏菌 / *Shigella proteobacterium*、埃希氏菌 / 志贺氏菌 Q1、埃希氏菌 / *Shigella sakazakii*、埃希氏菌 / 志贺氏菌 SF6、埃希氏菌 / 志贺氏菌 sm1719、埃希氏菌 / 志贺氏菌 SOD-7317、埃希氏菌 / 索氏志贺氏菌 (*Shigella sonnei*)、埃希氏菌 / 志贺氏菌 SW86、埃希氏菌 / 志贺氏菌、埃希氏菌 / *Shigella vulneris*、*Ethanoligenens*、*Ethanoligenens harbinense*、*Ethanoligenens*、真杆菌属 (*Eubacterium*)、真杆菌 ARC-2、卡氏真杆菌 (*Eubacterium callanderi*)、真杆菌 E-1、真杆菌 G3(2011)、*Eubacterium infirmum*、粘液真杆菌 (*Eubacterium limosum*)、*Eubacterium methylophilum*、真杆菌 nlaezlp439、真杆菌 nlaezlp457、真杆菌 nlaezlp458、真杆菌 nlaezlp469、真杆菌 nlaezlp474、口服真杆菌、*Eubacterium saphenum*、*Eubacterium sulci*、真杆菌属、真杆菌 WAL、眼虫目 (*Euglenida*)、*Euglenida longa*、*Faecalibacterium*、*Faecalibacterium* 细菌、*Faecalibacterium canine*、*Faecalibacterium DJF_VR20*、*Faecalibacterium icl379*、*Faecalibacterium prausnitzii*、*Faecalibacterium*、*Filibacter*、*Filibacter globispora*、黄杆菌属 (*Flavobacterium*)、黄杆菌 SSL03、黄杆菌属、*Flavonifractor*、*Flavonifractor AUH-JLC235*、*Flavonifractor* 富集、*Flavonifractor nlaezlc354*、*Flavonifractor orbiscindens*、*Flavonifractor plautii*、*Flavonifractor*、弗朗西丝氏菌属 (*Francisella*)、*Francisella piscicida*、梭杆菌属 (*Fusobacterium*)、具核梭杆菌 (*Fusobacterium nucleatum*)、梭杆菌属、加德纳氏菌属 (*Gardnerella*)、加德纳氏菌属、阴道加德纳氏菌 (*Gardnerella vaginalis*)、*Gemmiger*、*Gemmiger DJF_VR33k2*、*Gemmiger formicilis*、*Gemmiger*、地杆菌属 (*Geobacter*)、地杆菌属、*Gordonibacter*、*Gordonibacter* 细菌、*Gordonibacter intestinal*、*Gordonibacter pamelaee*、*Gordonibacter*、Gp2、Gp2、Gp21、Gp21、Gp4、Gp4、Gp6、Gp6、颗粒链菌属 (*Granulicatella*)、毗邻颗粒链菌 (*Granulicatella adiacens*)、颗粒链菌富集、口腔颗粒链菌 (*Granulicatella oral*)、*Granulicatella paraadiacens*、颗粒链菌属、嗜血菌属 (*Haemophilus*)、嗜血菌属、哈夫尼菌属 (*Hafnia*)、哈夫尼菌 3-12(2010)、蜂房哈夫尼菌 (*Hafnia alvei*)、哈夫尼菌 CC16、*Hafnia proteus*、哈夫尼菌属、*Haliea*、*Haliea*、*Hallella*、*Hallella seregens*、*Hallella*、草螺菌属 (*Herbaspirillum*)、草螺菌 022S4-11、织片草螺菌 (*Herbaspirillum seropedicae*)、*Hespellia*、*Hespellia porcina*、*Hespellia stercorisuis*、*Hespellia*、霍尔德曼氏菌属 (*Holdemania*)、霍尔德曼氏菌 AP2、*Holdemania filiformis*、霍尔德曼氏菌属、*Howardella*、*Howardella*、*Howardella ureilytica*、*Hydrogenoanaerobacterium*、

Hydrogenoanaerobacterium saccharovorans、产氢噬胞菌属 (Hydrogenophaga)、产氢噬胞菌属细菌、Ilumatobacter、Ilumatobacter、紫色杆菌属 (Janthinobacterium)、紫色杆菌 C30An7、紫色杆菌属、Jeotgalicoccus、Jeotgalicoccus、克雷伯氏菌属 (Klebsiella)、产气克雷伯氏菌 (Klebsiella aerogenes)、克雷伯氏菌属细菌、克雷伯氏菌 E1L1、克雷伯氏菌 EB2-THQ、克雷伯氏菌富集、克雷伯氏菌 F83、克雷伯氏菌 G1-6、克雷伯氏菌 gg160e、肉芽肿克雷伯氏菌 (Klebsiella granulomatis)、克雷伯氏菌 HaNA20、克雷伯氏菌 HF2、克雷伯氏菌 ii_3_chl_1、克雷伯氏菌 KALAICIBA17、克雷伯氏菌 kpu、克雷伯氏菌 M3、克雷伯氏菌 MB45、Klebsiella milletis、克雷伯氏菌 NCCP-138、克雷伯氏菌 ok1_1_9_S16、克雷伯氏菌 ok1_1_9_S54、植生克雷伯氏菌 (Klebsiella planticola)、肺炎克雷伯氏菌 (Klebsiella pneumoniae)、Klebsiella poinarii、克雷伯氏菌 PSB26、克雷伯氏菌 RS、克雷伯氏菌 Se14、克雷伯氏菌 SRC_DSD12、克雷伯氏菌 td153s、克雷伯氏菌 TG-1、克雷伯氏菌 TPS5、克雷伯氏菌属、变栖克雷伯氏菌 (Klebsiella variicola)、克雷伯氏菌 WB-2、克雷伯氏菌 Y9、Klebsiella zlmy、克吕沃尔氏菌属 (Kluyvera)、克吕沃尔氏菌 An5-1、栖冷克吕沃尔氏菌 (Kluyvera cryocrescens)、克吕沃尔氏菌属、库克菌属 (Kocuria)、库克菌 2216. 35. 31、库特氏菌属 (Kurthia)、库特氏菌属、Lachnobacterium、Lachnobacterium C12b、Lachnobacterium、Lachnospiraceae_incertainae_sedis、Lachnospiraceae_incertainae_sedis 细菌、Lachnospiraceae_incertainae_sedis contortum、Lachnospiraceae_incertainae_sedis Eg2、Lachnospiraceae_incertainae_sedis eligens、Lachnospiraceae_incertainae_sedis ethanoligignens、Lachnospiraceae_incertainae_sedis galacturonicus、Lachnospiraceae_incertainae_sedis gnavus、Lachnospiraceae_incertainae_sedis hallii、Lachnospiraceae_incertainae_sedis hydrogenotrophica、Lachnospiraceae_incertainae_sedis ID5、Lachnospiraceae_incertainae_sedis intestinal、Lachnospiraceae_incertainae_sedis mpn isolate、Lachnospiraceae_incertainae_sedis pectinoschiza、Lachnospiraceae_incertainae_sedis ramulus、Lachnospiraceae_incertainae_sedis rectale、Lachnospiraceae_incertainae_sedis RLB1、Lachnospiraceae_incertainae_sedis rumen、Lachnospiraceae_incertainae_sedis SY8519、Lachnospiraceae_incertainae_sedis torques、Lachnospiraceae_incertainae_sedis、Lachnospiraceae_incertainae_sedis uniforme、Lachnospiraceae_incertainae_sedis ventriosum、Lachnospiraceae_incertainae_sedis xylanophilum、Lachnospiraceae_incertainae_sedis ye62、乳杆菌属 (Lactobacillus)、乳杆菌 5-1-2、乳杆菌 66c、嗜酸乳杆菌 (Lactobacillus acidophilus)、Lactobacillus arizonensis、乳杆菌 B5406、短乳杆菌 (Lactobacillus brevis)、干酪乳杆菌 (Lactobacillus casei)、卷曲乳杆菌 (Lactobacillus crispatus)、弯曲乳杆菌 (Lactobacillus curvatus)、德氏乳杆菌 (Lactobacillus delbrueckii)、发酵乳杆菌 (Lactobacillus fermentum)、加氏乳杆菌 (Lactobacillus gasseri)、瑞士乳杆菌 (Lactobacillus helveticus)、Lactobacillus hominis、乳杆菌 ID9203、乳杆菌 IDSAc、肠乳杆菌 (Lactobacillus intestinal)、约氏乳杆菌 (Lactobacillus johnsonii)、德氏乳杆菌 (Lactobacillus lactis)、Lactobacillus manihotivorans、粘膜乳杆菌 (Lactobacillus mucosae)、乳杆菌 NA、口乳杆菌 (Lactobacillus oris)、乳杆菌 P23、乳杆菌 P8、类干酪乳杆菌 (Lactobacillus paracasei)、类植物乳杆菌 (Lactobacillus paraplantarum)、戊糖乳杆菌 (Lactobacillus

pentosus)、植物乳杆菌 (*Lactobacillus plantarum*)、桥乳杆菌 (*Lactobacillus pontis*)、*Lactobacillus rennanqilfy10*、*Lactobacillus rennanqilfy14*、*Lactobacillus rennanqilyf9*、路氏乳杆菌 (*Lactobacillus reuteri*)、鼠李糖乳杆菌 (*Lactobacillus rhamnosus*)、唾液乳杆菌 (*Lactobacillus salivarius*)、*Lactobacillus sanfranciscensis*、三得利乳杆菌 (*Lactobacillus suntoryeus*)、乳杆菌 T3R1C1、乳杆菌属、阴道乳杆菌 (*Lactobacillus vaginalis*)、玉米乳杆菌 (*Lactobacillus zeae*)、乳球菌属 (*Lactococcus*)、乳球菌 56、乳球菌 CR-317S、乳球菌 CW-1、乳球菌 D8、乳球菌 Da-18、乳球菌 DAP39、*Lactococcus delbrueckii*、乳球菌 F116、*Lactococcus fujiensis*、乳球菌 G22、格氏乳球菌 (*Lactococcus garvieae*)、乳酸乳球菌 (*Lactococcus lactis*)、*Lactococcus manure*、乳球菌 RT5、乳球菌 SXVIII1 (2011)、乳球菌 TP2MJ、乳球菌 TP2ML、乳球菌 TP2MN、乳球菌 U5-1、乳球菌属、*Lactonifactor*、*Lactonifactor* 细菌、*Lactonifactor longoviformis*、*Lactonifactor nlaezlc533*、*Lactonifactor*、勒克氏菌属 (*Leclercia*)、勒克氏菌属、*Lentisphaera*、*Lentisphaera*、明串珠菌属 (*Leuconostoc*)、肉色明串珠菌 (*Leuconostoc carnosum*)、柠檬明串珠菌 (*Leuconostoc citreum*)、*Leuconostoc garlicum*、*Leuconostoc gasicomitatum*、硬明串珠菌 (*Leuconostoc gelidum*)、*Leuconostoc inhae*、乳明串珠菌 (*Leuconostoc lactis*)、明串珠菌 MEBE2、肠膜明串珠菌 (*Leuconostoc mesenteroides*)、假肠膜明串珠菌 (*Leuconostoc pseudomesenteroides*)、明串珠菌属、*Limnobacter*、*Limnobacter spf3*、*Luteolibacter*、*Luteolibacter* 细菌、*Lutispora*、*Lutispora*、*Marinifilum*、*Marinifilum*、海杆菌属 (*Marinobacter*)、*Marinobacter arcticus*、*Mariprofundus*、*Mariprofundus*、*Marvinbryantia*、*Marvinbryantia*、巨单胞菌属 (*Megamonas*)、巨单胞菌属、巨球形菌属 (*Megasphaera*)、巨球形菌属、蜜蜂球菌属 (*Melissococcus*)、*Melissococcus faecalis*、甲烷杆菌属 (*Methanobacterium*)、*Methanobacterium subterraneum*、甲烷短杆菌属 (*Methanobrevibacter*)、嗜树木甲烷短杆菌 (*Methanobrevibacter arboriphilus*)、*Methanobrevibacter millerae*、*Methanobrevibacter olleyae*、*Methanobrevibacter oralis*、甲烷短杆菌 SM9、史氏甲烷短杆菌 (*Methanobrevibacter smithii*)、甲烷短杆菌属、甲烷球形菌属 (*Methanosphaera*)、斯氏甲烷球形菌 (*Methanosphaera stadtmanae*)、甲烷球形菌属、甲基杆菌属 (*Methylobacterium*)、*Methylobacterium adhaesivum*、甲基杆菌属细菌、甲基杆菌 iEII3、甲基杆菌 MP3、*Methylobacterium oryzae*、甲基杆菌 PB132、甲基杆菌 PB20、甲基杆菌 PB280、甲基杆菌 PDD-23b-14、耐辐射甲基杆菌 (*Methylobacterium radiotolerans*)、甲基杆菌 SKJH-1、甲基杆菌属、光岗菌属 (*Mitsuokella*)、*Mitsuokella jalaludinii*、光岗菌属、摩根氏菌属 (*Morganella*)、摩氏摩根氏菌 (*Morganella morgani*)、摩根氏菌属、嗜冷菌属 (*Moritella*)、嗜冷菌 2D2、*Moryella*、*Moryella indoligenes*、*Moryella naviforme*、*Moryella*、分枝杆菌属 (*Mycobacterium*)、结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*)、分枝杆菌属、*Negativicoccus*、*Negativicoccus*、亚硝化单胞菌属 (*Nitrosomonas*)、*Nitrosomonas eutropha*、*Novosphingobium*、*Novosphingobium*、*Odoribacter*、*Odoribacter laneus*、*Odoribacter splanchnicus*、*Odoribacter*、*Olsenella*、*Olsenella 1832*、*Olsenella F0206*、*Olsenella*、*Orbus*、*Orbus gilliamella*、*Oribacterium*、*Oribacterium*、*Oscillibacter*、*Oscillibacter* 细菌、*Oscillibacter* 富集、

Oscillibacter、Owenweeksia、Owenweeksia、草酸杆菌属 (Oxalobacter)、产甲酸草酸杆菌 (Oxalobacter formigenes)、草酸杆菌属、Paludibacter、Paludibacter、泛菌属 (Pantoea)、成团泛菌 (Pantoea agglomerans)、Pantoea eucalypti、泛菌属、Papillibacter、Papillibacter cinnamivorans、Papillibacter、Parabacteroides、Parabacteroides ASF519、Parabacteroides CR-34、Parabacteroides distasonis、Parabacteroides DJF_B084、Parabacteroides DJF_B086、Parabacteroides dnLKV8、Parabacteroides 富集、Parabacteroides fecal、Parabacteroides goldsteinii、Parabacteroides gordonii、Parabacteroides johnsonii、Parabacteroides merdae、Parabacteroides mpn isolate、Parabacteroides nlaezlp340、Parabacteroides、Paraeggerthella、Paraeggerthella hongkongensis、Paraeggerthella nlaezlp797、Paraeggerthella nlaezlp896、Paraprevotella、Paraprevotella clara、Paraprevotella、Paraprevotella xylaniphila、Parasutterella、Parasutterella excrementihominis、Parasutterella、果胶杆菌属 (Pectobacterium)、胡萝卜软腐果胶杆菌 (Pectobacterium carotovorum)、Pectobacterium wasabiae、片球菌属 (Pediococcus)、片球菌 te2r、片球菌属、土地杆菌属 (Pedobacter)、土地杆菌属 b3N1b-b5、Pedobacter daechungensis、土地杆菌属、消化链球菌属 (Peptostreptococcus)、厌氧消化链球菌 (Peptostreptococcus anaerobius)、Peptostreptococcus stomatis、消化链球菌属、考拉杆菌属 (Phascolarctobacterium)、Phascolarctobacterium faecium、考拉杆菌属、发光杆菌属 (Photobacterium)、发光杆菌属 MIE、Pilibacter、Pilibacter、浮霉状菌属 (Planctomyces)、浮霉状菌属、动球菌科 (Planococcaceae)_incertae_sedis、动球菌科 _incertae_sedis、Planomicrobium、Planomicrobium、邻单胞菌属 (Plesiomonas)、邻单胞菌属、产卟啉杆菌属 (Porphyrobacter)、产卟啉杆菌 KK348、红棕色单胞菌属 (Porphyromonas)、不解糖红棕色单胞菌 (Porphyromonas asaccharolytica)、Porphyromonas bennonis、Porphyromonas canine、Porphyromonas somerae、红棕色单胞菌属、普雷沃氏菌属 (Prevotella)、普雷沃氏菌属细菌、普雷沃氏菌 BI-42、二路普雷沃氏菌 (Prevotella bivia)、口腔普雷沃氏菌 (Prevotella buccalis)、人体普雷沃氏菌 (Prevotella copri)、普雷沃氏菌 DJF_B112、Prevotella mpn isolate、口腔普雷沃氏菌 (Prevotella oral)、普雷沃氏菌属、丙酸杆菌属 (Propionibacterium)、痤疮丙酸杆菌 (Propionibacterium acnes)、费氏丙酸杆菌 (Propionibacterium freudenreichii)、丙酸杆菌 LG、丙酸杆菌属、Proteiniborus、Proteiniborus、Proteiniphilum、Proteiniphilum、变形菌属 (Proteus)、变形菌 HS7514、普罗威登斯菌属 (Providencia)、普罗威登斯菌属、假丁酸弧菌属 (Pseudobutyrvibrio)、假丁酸弧菌属细菌、Pseudobutyrvibrio fibrisolvens、Pseudobutyrvibrio ruminis、假丁酸弧菌属、Pseudochrobactrum、Pseudochrobactrum、Pseudoflavonifractor、Pseudoflavonifractor asf500、Pseudoflavonifractor 细菌、Pseudoflavonifractor capillosus、Pseudoflavonifractor NML、Pseudoflavonifractor、假单胞菌属 (Pseudomonas)、假单胞菌 1043、假单胞菌 10569、假单胞菌 127(39-zx)、假单胞菌 12A_19、假单胞菌 145(38zx)、假单胞菌 22010、假单胞菌 32010、假单胞菌 34t20、假单胞菌 3C_10、假单胞菌 4-5(2010)、假单胞菌 4-9(2010)、假单胞菌 6-13. J、假单胞菌 63596、假单胞菌 82010、假单胞菌 a001-142L、假单胞菌 a101-18-2、假

单胞菌 a111-5、铜绿假单胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)、伞菌假单胞菌 (*Pseudomonas agarici*)、*Pseudomonas amsp1*、假单胞菌 AU2390、假单胞菌 AZ18R1、*Pseudomonas azotoformans*、假单胞菌 B122、假单胞菌 B65(2012)、假单胞菌属细菌、假单胞菌 BJSX、假单胞菌 BLH-8D5、假单胞菌 BWDY-29、假单胞菌 CA18、假单胞菌 Cantas12、假单胞菌 CB11、假单胞菌 CBZ-4、*Pseudomonas cedrina*、假单胞菌 CGMCC、假单胞菌 CL16、假单胞菌 CNE、皱纹假单胞菌 (*Pseudomonas corrugata*)、*Pseudomonas cuatrocieneegasensis*、假单胞菌 CYEB-7、假单胞菌 D5、假单胞菌 DAP37、假单胞菌 DB48、*Pseudomonas deceptionensis*、假单胞菌 Den-05、假单胞菌 DF7EH1、假单胞菌 DhA-91、假单胞菌 DVS14a、假单胞菌 DYJK4-9、假单胞菌 DZQ5、假单胞菌 E11_ICE19B、假单胞菌 E2. 2、假单胞菌 e2-CDC-TB4D2、假单胞菌 EM189、假单胞菌富集、*Pseudomonas extremorientalis*、假单胞菌 FAIR/BE/F/GH37、假单胞菌 FAIR/BE/F/GH39、假单胞菌 FAIR/BE/F/GH94、假单胞菌 FLM05-3、荧光假单胞菌 (*Pseudomonas fluorescens*)、莓实假单胞菌 (*Pseudomonas fragi*)、假单胞菌 'FSL、假单胞菌 G1013、*Pseudomonas gingeri*、假单胞菌 HC2-2、假单胞菌 HC2-4、假单胞菌 HC2-5、假单胞菌 HC4-8、假单胞菌 HC6-6、假单胞菌 Hg4-06、假单胞菌 HLB8-2、假单胞菌 HLS12-1、假单胞菌 HSF20-13、假单胞菌 HW08、假单胞菌 II-44、假单胞菌 IpA-92、假单胞菌 IV、假单胞菌 JCM、*Pseudomonas jessenii*、假单胞菌 JSPB5、假单胞菌 K3R3. 1A、假单胞菌 KB40、假单胞菌 KB42、假单胞菌 KB44、假单胞菌 KB63、假单胞菌 KB73、假单胞菌 KK-21-4、假单胞菌 KOPRI、假单胞菌 L1R3. 5、假单胞菌 LAB-27、假单胞菌 LAB-44、假单胞菌 Lc10-2、*Pseudomonas libanensis*、假单胞菌 Ln5C. 7、假单胞菌 LS197、隆德假单胞菌 (*Pseudomonas lundensis*)、边缘假单胞菌 (*Pseudomonas marginalis*)、假单胞菌 MFY143、假单胞菌 MFY146、假单胞菌 MY1404、假单胞菌 MY1412、假单胞菌 MY1416、假单胞菌 MY1420、假单胞菌 N14zhy、假单胞菌 NBRC、假单胞菌 NCCP-506、假单胞菌 NFU20-14、假单胞菌 NJ-22、假单胞菌 NJ-24、假单胞菌 Nj-3、假单胞菌 Nj-55、假单胞菌 Nj-56、假单胞菌 Nj-59、假单胞菌 Nj-60、假单胞菌 Nj-62、假单胞菌 Nj-70、假单胞菌 NP41、假单胞菌 OCW4、假单胞菌 OW3-15-3-2、假单胞菌 P1(2010)、假单胞菌 P2(2010)、假单胞菌 P3(2010)、假单胞菌 P4(2010)、假单胞菌 PD、假单胞菌 PF1B4、假单胞菌 PF2M10、假单胞菌 PILH1、*Pseudomonas poae*、*Pseudomonas proteobacterium*、假单胞菌 ps4-12、假单胞菌 ps4-2、假单胞菌 ps4-28、假单胞菌 ps4-34、假单胞菌 ps4-4、*Pseudomonas psychrophila*、恶臭假单胞菌 (*Pseudomonas putida*)、假单胞菌 R-35721、假单胞菌 R-37257、假单胞菌 R-37265、假单胞菌 R-37908、假单胞菌 RBE1CD-48、假单胞菌 RBE2CD-42、假单胞菌 regd9、假单胞菌 RKS7-3、假单胞菌 S2、*Pseudomonas seawater*、假单胞菌 SGb08、假单胞菌 SGb120、假单胞菌 SGb396、假单胞菌 sgn、假单胞菌 'Shk、施氏假单胞菌 (*Pseudomonas stutzeri*)、丁香假单胞菌 (*Pseudomonas syringae*)、腐臭假单胞菌 (*Pseudomonas taetrolens*)、托拉氏假单胞菌 (*Pseudomonas tolaasii*)、*Pseudomonas trivialis*、假单胞菌 TUT1023、假单胞菌属、假单胞菌 W15Feb26、假单胞菌 W15Feb4、假单胞菌 W15Feb6、假单胞菌 WD-3、假单胞菌 WR4-13、假单胞菌 WR7#2、假单胞菌 Y1000、假单胞菌 ZS29-8、嗜冷杆菌属 (*Psychrobacter*)、嗜冷杆菌 umb13d、嗜冷杆菌属、*Pyramidobacter*、*Pyramidobacter pisciolens*、*Pyramidobacter*、拉恩氏菌属 (*Rahnella*)、水生拉恩氏菌 (*Rahnella aquatilis*)、*Rahnella carotovorum*、拉恩氏菌 GIST-WP4w1、拉恩氏菌 LR113、拉恩氏菌属、拉恩氏菌 Z2-S1、青枯菌属 (*Ralstonia*)、青枯菌属细菌、青枯菌属、*Raoultella*、

Raoultella B19、Raoultella 富集、Raoultella planticola、Raoultella sv6xvii、Raoultella SZ015、Raoultella、肾杆菌属 (Renibacterium)、肾杆菌 G20、根瘤菌属 (Rhizobium)、豌豆根瘤菌 (Rhizobium leguminosarum)、红球菌属 (Rhodococcus)、红串红球菌 (Rhodococcus erythropolis)、红小梨形菌属 (Rhodopirellula)、红小梨形菌属、立默氏菌属 (Riemerella)、鸭瘟立默氏菌 (Riemerella anatipestifer)、理研菌属 (Rikenella)、理研菌属、Robinsoniella、Robinsoniella peoriensis、Robinsoniella、Roseburia、Roseburia 11SE37、Roseburia 细菌、Roseburia cecicola、Roseburia DJF_VR77、Roseburia faecis、Roseburia fibrisolvens、Roseburia hominis、Roseburia intestinalis、Roseburia inulinivorans、Roseburia、Roseibacillus、Roseibacillus、Rothia、Rothia、Rubritalea、Rubritalea、瘤胃球菌属 (Ruminococcus)、瘤胃球菌 25F6、白色瘤胃球菌 (Ruminococcus albus)、瘤胃球菌属细菌、布氏瘤胃球菌 (Ruminococcus bromii)、伶俐瘤胃球菌 (Ruminococcus callidus)、Ruminococcus champanellensis、瘤胃球菌 DJF_VR87、生黄瘤胃球菌 (Ruminococcus flavefaciens)、Ruminococcus gauvreauii、酸奶瘤胃球菌 (Ruminococcus lactaris)、瘤胃球菌 NK3A76、瘤胃球菌属、瘤胃球菌 YE71、Saccharofermentans、Saccharofermentans、盐水球菌属 (Salinicoccus)、盐水球菌属、Salinimicrobium、Salinimicrobium、沙门氏菌属 (Salmonella)、Salmonella agglomerans、沙门氏菌属细菌、肠沙门氏菌 (Salmonella enterica)、Salmonella freundii、Salmonella hermannii、副伤寒沙门氏菌 (Salmonella paratyphi)、沙门氏菌 SL0604、Salmonella subterranea、沙门氏菌属、Scardovia、Scardovia oral、Schwartzia、Schwartzia、Sedimenticola、Sedimenticola、Sediminibacter、Sediminibacter、月形单胞菌属 (Selenomonas)、Selenomonas fecal、月形单胞菌属、蛇形菌属 (Serpens)、蛇形菌属、沙雷氏菌属 (Serratia)、沙雷氏菌 1135、沙雷氏菌 136-2、沙雷氏菌 5.1R、沙雷氏菌 AC-CS-1B、沙雷氏菌 AC-CS-B2、Serratia aquatilis、沙雷氏菌属细菌、沙雷氏菌属 BS26、Serratia carotovorum、沙雷氏菌 DAP6、沙雷氏菌富集、沙雷氏菌 F2、无花果沙雷氏菌 (Serratia ficaria)、居泉沙雷氏菌 (Serratia fonticola)、格氏沙雷氏菌 (Serratia grimesii)、沙雷氏菌 J145、沙雷氏菌 JM983、液化沙雷氏菌 (Serratia liquefaciens)、粘质沙雷氏菌 (Serratia marcescens)、普城沙雷氏菌 (Serratia plymuthica)、变形斑病沙雷氏菌 (Serratia proteamaculans)、Serratia proteolyticus、沙雷氏菌 ptz-16s、Serratia quinivorans、沙雷氏菌 SBS、沙雷氏菌 SS22、Serratia trout、沙雷氏菌 UA-G004、沙雷氏菌属、Serratia White、Serratia yellow、希瓦氏菌属 (Shewanella)、Shewanella baltica、希瓦氏菌属、Slackia、Slackia intestinal、Slackia isoflavoniconvertens、Slackia NATTS、Slackia、Solibacillus、Solibacillus、Solobacterium、Solobacterium moorei、Solobacterium、Spartobacteria_genera_incertae_sedis、Spartobacteria_genera_incertae_sedis、鞘脂菌属 (Sphingobium)、鞘脂菌属、鞘氨醇单胞菌属 (Sphingomonas)、鞘氨醇单胞菌属、Sporacetigenium、Sporacetigenium、Sporobacter、Sporobacter、Sporobacterium、Sporobacterium olearium、葡萄球菌属 (Staphylococcus)、表皮葡萄球菌 (Staphylococcus epidermidis)、葡萄球菌 PCA17、葡萄球菌属、寡养单胞菌属 (Stenotrophomonas)、寡养单胞菌属、链球菌属 (Streptococcus)、链球菌 1606-02B、无乳链球菌 (Streptococcus agalactiae)、非解乳

糖链球菌 (*Streptococcus alactolyticus*)、咽峡炎链球菌 (*Streptococcus anginosus*)、*Streptococcus* 细菌、牛链球菌 (*Streptococcus bovis*)、*Streptococcus* ChDC、咽峡炎链球菌 (*Streptococcus constellatus*)、*Streptococcus* CR-314S、*Streptococcus criceti*、*Streptococcus cristatus*、汗毛链球菌 (*Streptococcus downei*)、停乳链球菌 (*Streptococcus dysgalactiae*)、链球菌富集、马链球菌 (*Streptococcus equi*)、马肠链球菌 (*Streptococcus equinus*)、链球菌 ES11、*Streptococcus eubacterium*、*Streptococcus fecal*、*Streptococcus gallinaceus*、*Streptococcus gallolyticus*、*Streptococcus gastrococcus*、*Streptococcus genomosp*、格氏链球菌 (*Streptococcus gordonii*)、链球菌 I5、*Streptococcus infantarius*、中间链球菌 (*Streptococcus intermedius*)、链球菌 Je2、链球菌 JS-CD2、链球菌 LRC、*Streptococcus lutecliae*、*Streptococcus lutetiensis*、链球菌 M09-11185、缓症链球菌 (*Streptococcus mitis*)、变异链球菌 (*Streptococcus mutans*)、链球菌 NA、链球菌 nlaezlc353、链球菌 nlaezlp68、链球菌 nlaezlp758、链球菌 nlaezlp807、口腔链球菌 (*Streptococcus oral*)、口腔链球菌 (*Streptococcus oralis*)、副血链球菌 (*Streptococcus parasanguinis*)、海豹链球菌 (*Streptococcus phocae*)、肺炎链球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)、猪链球菌 (*Streptococcus porcicus*)、酿脓链球菌 (*Streptococcus pyogenes*)、链球菌 S16-08、唾液链球菌 (*Streptococcus salivarius*)、血链球菌 (*Streptococcus sanguinis*)、表兄链球菌 (*Streptococcus sobrinus*)、猪链球菌 (*Streptococcus suis*)、*Streptococcus symbiont*、唾 液 链 球 菌 (*Streptococcus thermophilus*)、链球菌 TW1、链球菌属、前庭链球菌 (*Streptococcus vestibularis*)、*Streptococcus warneri*、链球菌 XJ-RY-3、链霉菌属 (*Streptomyces*)、*Streptomyces malaysiensis*、链霉菌 MVCS6、*Streptophyta*、*Streptophyta cordifolium*、*Streptophyta ginseng*、*Streptophyta hirsutum*、*Streptophyta oleracea*、*Streptophyta sativa*、*Streptophyta sativum*、*Streptophyta sativus*、*Streptophyta tabacum*、*Streptophyta*、Subdivision3_genera_incertae_sedis、Subdivision3_genera_incertae_sedis、Subdoligranulum、Subdoligranulum 细菌、Subdoligranulum ic1393、Subdoligranulum ic1395、Subdoligranulum、Subdoligranulum variabile、Succiniclasticum、Succiniclasticum、Sulfuricella、Sulfuricella、硫磺单胞菌属 (*Sulfurospirillum*)、硫磺单胞菌属、萨特氏菌属 (*Sutterella*)、萨特氏菌属、*Sutterella wadsworthensis*、互营球菌属 (*Syntrophococcus*)、互营球菌属、共养单胞菌属 (*Syntrophomonas*)、*Syntrophomonas bryantii*、共养单胞菌属、互营菌属 (*Syntrophus*)、互营菌属、坦纳菌属 (*Tannerella*)、坦纳菌属、塔特姆氏菌属 (*Tatumella*)、塔特姆氏菌属、热丝菌属 (*Thermofilum*)、热丝菌属、*Thermogymnomonas*、*Thermogymnomonas*、*Thermovirga*、*Thermovirga*、硫单胞菌属 (*Thiomonas*)、硫单胞菌 ML1-46、*Thorsellia*、*Thorsellia carsonella*、TM7_genera_incertae_sedis、TM7_genera_incertae_sedis、毛球菌属 (*Trichococcus*)、毛球菌属、*Turicibacter*、*Turicibacter sanguinis*、*Turicibacter*、漫游球菌属 (*Vagococcus*)、漫游球菌 bfs11-15、漫游球菌属、吸血弧菌属 (*Vampirovibrio*)、吸血弧菌属、*Varibaculum*、*Varibaculum*、贪噬菌属 (*Variovorax*)、贪噬菌 KS2D-23、韦荣氏球菌属 (*Veillonella*)、殊异韦荣氏球菌 (*Veillonella dispar*)、韦荣氏球菌 MSA12、韦荣氏球菌 OK8、口腔韦荣氏球菌 (*Veillonella oral*)、小韦荣氏球菌 (*Veillonella parvula*)、*Veillonella*

tobetsuensis、韦荣氏球菌属、弧菌属 (*Vibrio*)、弧菌 3C1、弧菌属、食物谷菌属 (*Victivallis*)、食物谷菌属、*Victivallis vadensis*、*Vitellibacter*、*Vitellibacter*、*Wandonia*、*Wandonia haliotis*、魏斯氏菌属 (*Weissella*)、*Weissella cibaria*、融合魏斯氏菌 (*Weissella confusa*)、*Weissella oryzae*、魏斯氏菌属、耶尔森氏菌属 (*Yersinia*)、耶尔森氏菌 9gw38、耶尔森氏菌 A125、阿氏耶尔森氏菌 (*Yersinia aldovae*)、*Yersinia aleksiciae*、耶尔森氏菌 b702011、耶尔森氏菌属细菌、伯氏耶尔森氏菌 (*Yersinia bercovieri*)、小肠结肠炎耶尔森氏菌 (*Yersinia enterocolitica*)、*Yersinia entomophaga*、弗氏耶尔森氏菌 (*Yersinia frederiksenii*)、中间耶尔森氏菌 (*Yersinia intermedia*)、克氏耶尔森氏菌 (*Yersinia kristensenii*)、耶尔森氏菌 MAC、*Yersinia massiliensis*、莫氏耶尔森氏菌 (*Yersinia mollaretii*)、*Yersinia nurmii*、*Yersinia pekkanenii*、鼠疫耶尔森氏菌 (*Yersinia pestis*)、假结核耶尔森氏菌 (*Yersinia pseudotuberculosis*)、罗氏耶尔森氏菌 (*Yersinia rohdei*)、鲁氏耶尔森氏菌 (*Yersinia ruckeri*)、耶尔森氏菌 s10fe31、耶尔森氏菌 s17fe31、耶尔森氏菌 s4fe31、耶尔森氏菌属、耶尔森氏菌 YEM17B。

准确度和灵敏度

[0139] 本文提供的方法可提供样品中的一种或多种微生物的属、种或亚株水平的菌株分类，其准确度大于 1%、20%、30%、40%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、99.2%、99.5%、99.7% 或 99.9%。本文提供的方法可提供样品中的一种或多种微生物的属、种或亚株水平的菌株定量，其准确度大于 1%、20%、30%、40%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、99.2%、99.5%、99.7% 或 99.9%。

[0140] 在一些应用中，与参考谱类似的来自患者的微生物组谱指示以下一种或多种的可能性增加：不良临床结果、良好的临床结果、高疾病风险、低疾病风险、完全响应、部分响应、病情稳定、无响应和被推荐用于疾病处置的治疗。在一些应用中，与参考谱不同的来自患者的微生物组谱指示以下一种或多种的可能性增加：不良临床结果、良好的临床结果、高疾病风险、低疾病风险、完全响应、部分响应、病情稳定、无响应和被推荐用于疾病处置的治疗。

[0141] 本文提供的方法可提供受试者的健康状况，其特异性大于 1%、20%、30%、40%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、99.2%、99.5%、99.7% 或 99.9% ROC。本文提供的方法可提供受试者的健康状况，其灵敏度大于 1%、20%、30%、40%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、99.2%、99.5%、99.7% 或 99.9% ROC。

[0142] 基于对生物样品中 15 种或更少的微生物的测量，由本公开内容提供的针对本文提供的疾病的诊断方法可具有 70% 或更大的灵敏度和大于 70% 的特异性中的至少一个。基于对不多于 2 种微生物、3 种或更少的微生物、4 种或更少的微生物、5 种或更少的微生物、6 种或更少的微生物、7 种或更少的微生物、8 种或更少的微生物、9 种或更少的微生物、10 种或更少的微生物、11 种或更少的微生物、不大于 12 种微生物、13 种或更少的微生物、14 种或更少的微生物、15 种或更少的微生物、16 种或更少的微生物、18 种或更少的微生物、19 种或更少的微生物、20 种或更少的微生物、25 种或更少的微生物、30 种或更少的微生物、35 种或更少的微生物、40 种或更少的微生物、45 种或更少的微生物、50 种或更少的微生物、55 种或

更少的微生物、60 种或更少的微生物、65 种或更少的微生物、70 种或更少的微生物、75 种或更少的微生物、80 种或更少的微生物、85 种或更少的微生物、90 种或更少的微生物或 100 种或更少的微生物、200 种或更少的微生物、300 种或更少的微生物、400 种或更少的微生物、500 种或更少的微生物、600 种或更少的微生物、700 种或更少的微生物或者 800 种或更少的微生物的测量,这样的诊断方法可具有大于 70%的灵敏度和大于 70%的特异性中的至少一个。

[0143] 基于对生物样品中 15 种或更少的微生物的测量,由本公开内容提供的受试者的微生物谱可具有 70%或更大的准确度。基于对不多于 2 种微生物、3 种或更少的微生物、4 种或更少的微生物、5 种或更少的微生物、6 种或更少的微生物、7 种或更少的微生物、8 种或更少的微生物、9 种或更少的微生物、10 种或更少的微生物、11 种或更少的微生物、不多于 12 种微生物、13 种或更少的微生物、14 种或更少的微生物、15 种或更少的微生物、16 种或更少的微生物、18 种或更少的微生物、19 种或更少的微生物、20 种或更少的微生物、25 种或更少的微生物、30 种或更少的微生物、35 种或更少的微生物、40 种或更少的微生物、45 种或更少的微生物、50 种或更少的微生物、55 种或更少的微生物、60 种或更少的微生物、65 种或更少的微生物、70 种或更少的微生物、75 种或更少的微生物、80 种或更少的微生物、85 种或更少的微生物、90 种或更少的微生物或 100 种或更少的微生物、200 种或更少的微生物、300 种或更少的微生物、400 种或更少的微生物、500 种或更少的微生物、600 种或更少的微生物、700 种或更少的微生物或者 800 种或更少的微生物的测量,这样的谱分析方法可具有至少大于 70%的准确度。

III. 计算机系统

[0144] 本公开内容提供了用于实施本文所述的任何方法的计算机系统。计算机系统可用于实施一个或多个步骤,包括样品采集,样品处理,检测,定量一种或多种微生物,生成谱数据,将所述数据与参考进行比较,生成受试者特定的微生物组谱,将该受试者特定的谱与参考谱进行比较,接收病史,接收病历,接收并存储通过本文所述的一种或多种方法获得的数据,分析所述数据,生成报告以及向接收者报告结果。

[0145] 例如,本文提供了用于检测微生物的存在与否的计算机系统。本文还提供了用于检测细菌、真菌、古菌或构成并维持微生物组的其他元件的存在与否的计算机系统。

[0146] 本文所述的计算机系统可包括用于执行本文所述的任何算法的计算机可执行代码。本文所述的计算机系统可包括用于执行如本文所述的任何算法和如本文所述使用数据库的计算机可执行代码。

[0147] 图 1 显示了适合于实施本文所述方法的示例性计算机系统 100。系统 100 包括被编程为实施本文所述的示例性方法的中央计算机服务器 101。服务器 101 包括中央处理器(CPU,也称为“处理器”)105,其可以是单核处理器、多核处理器或用于并行处理的多个处理器。服务器 101 还包括存储器 110(例如,随机存取存储器、只读存储器、闪存);电子存储单元 115(例如,硬盘);用于与一个或多个其他系统通信的通信接口 120(例如,网络适配器);和外围设备 125,其可包括高速缓冲存储器、其他存储器、数据存储和/或电子显示适配器。存储器 110、存储单元 115、接口 120 和外围设备 125 通过通信总线(实线)如母板与处理器 105 进行通信。存储单元 115 可以是用于存储数据的数据存储单元。服务器 101 在通信接口 120 的帮助下可操作地耦合至计算机网络(“网络”)130。网络 130 可以是因特

网、内联网和 / 或外联网、与因特网进行通信的内联网和 / 或外联网、电信或数据网络。在一些情况下,网络 130 在服务器 101 的帮助下可实现对等网络,其可使得耦合至服务器 101 的设备起到客户或服务器的作用。

[0148] 存储单元 115 可存储文件,如受试者报告和 / 或与看护者的通信、测序数据、关于个体的数据或与本发明相关的任何方面的数据。

[0149] 服务器可通过网络 130 与一个或多个远程计算机系统进行通信。所述一个或多个远程计算机系统可以是,例如,个人计算机、膝上型计算机、平板计算机、电话、智能电话或个人数字助理。

[0150] 在一些应用中,计算机系统 100 包括单个服务器 101。在其他情况下,该系统包括通过内联网、外联网和 / 或因特网彼此通信的多个服务器。

[0151] 服务器 101 可适配为存储如本文提供的测量数据或数据库、来自受试者的患者信息,例如,多态性、突变、病史、家族史、人口统计数据 and / 或其他与特定应用潜在相关的临床或个人信息。这样的信息可以存储在存储单元 115 或服务器 101 上,并且这样的数据可以通过网络进行传输。

[0152] 如本文所述的方法可通过存储在服务器 101 的电子存储位置上,例如,在存储器 110 或电子存储单元 115 上的机器 (或计算机处理器) 可执行代码 (或软件) 的方式来实现。在使用期间,该代码可由处理器 105 来执行。在一些情况下,该代码可从存储单元 115 中检索到并存储在存储器 110 上,以备处理器 105 访问。在一些情况下,可排除电子存储单元 115,并将机器可执行指令存储在存储器 110 上。或者,可以在第二计算机系统 140 上执行代码。

[0153] 本文提供的系统和方法的方面如服务器 101 可在编程中具体体现。该技术的各个方面可看作“产品”或“制品”,其通常为在某种类型的机器可读介质中携带或具体体现的机器 (或处理器) 可执行代码和 / 或相关数据的形式。机器可执行代码可存储在电子存储单元如存储器 (例如,只读存储器、随机存取存储器、闪存) 或硬盘上。“存储”类型介质可包括计算机、处理器等的任何或全部的有形存储器或其相关的模块,如各种半导体存储器、磁带驱动器、磁盘驱动器等,其可在任何时间提供非临时存储用于软件编程。全部或部分软件可不时地通过因特网或各种其他电信网络进行通信。例如,这样的通信可使软件能够从一个计算机或处理器加载至另一个,例如,从管理服务器或主机加载至应用服务器的计算机平台。因此,另一种类型的可承载软件元件的介质包括光波、电波和电磁波,如跨越本地设备之间的物理接口使用的,通过有线和光学陆上线路网络以及通过各种空中链路使用的。携带此类波的物理元件,如有线或无线链路、光学链路等,也可被认为是承载软件的介质。如本文所用的,除非局限于非临时的有形“存储”介质,诸如计算机或机器“可读介质”的术语可指参与向处理器提供指令以供执行的任何介质。

[0154] 本文所述的计算机系统可包括用于执行本文所述的任何算法或基于算法的方法的计算机可执行代码。在一些应用中,本文所述的算法将使用包含至少一个数据库的存储单元。

[0155] 与本公开内容相关的数据可通过网络或连接进行传输以供接收者接收和 / 或查看。接收者可以是但不限于报告所属的受试者;或其看护者,例如,医疗保健提供者、管理者、其他医疗保健专业人员或其他看管者;执行和 / 或要求分析的人或实体。接收者还可以

是用于存储此类报告的本地或远程系统（例如，服务器或“云计算”架构的其他系统）。在一个实施方案中，计算机可读介质包括适合于使用本文所述方法传输生物样品的分析结果的介质。

A. 数据库

[0156] 本文公开的计算机系统可包括存储单元。该存储单元可被配置用于接收数据，包括从公共数据库提取数据，检测，定量以及对一种或多种微生物组进行谱分析。该微生物组谱可以是已知包含微生物组的任何生物。本文提供了此类生物的实例。

[0157] 存在若干种公开的微生物（细菌、真菌和古菌）和病毒蛋白质以及本领域已知的基因组数据库。本公开内容的方法可与此类公共数据库一起使用。公共数据库的实例包括但不限于，Biocyc、Ensembl Bacteria、综合微生物基因组 (The Integrated Microbial Genomes)、MicrobesOnline、来自基因组通道的微生物基因组 (Microbial Genomes from Genome Channel)、NCBI 微生物基因组 (Microbial Genomes at NCBI)、RCSB 蛋白质数据库、Sanger 中心细菌基因组 (Sanger Centre Bacterial Genomes)、核糖体数据库项目 (Ribosomal Database Project) (RDP) 或 DOE JGI 微生物基因组数据库 (DOE JGI Microbial Genomics Database)。

[0158] 本公开内容还提供了具有另外的或更准确的微生物信息如特定组群中的特定微生物组的组成或特定组群的微生物组参考谱的数据库。这样的数据库可包括但不限于：包括给定微生物菌株的 16S 核糖体亚基的另外的或更准确的序列，包括给定微生物菌株的 23S 核糖体亚基的另外的或更准确的序列，包括 16S 核糖体亚基与 23S 核糖体亚基之间的基因间区的另外的或更准确的序列信息，包括特定菌株的 16S 核糖体中的可变区的另外的或更准确的序列信息，包括特定菌株的 23S 核糖体亚基中的可变区的另外的或更准确的序列信息，包括在属水平上具有菌株分辨高准确度的可变区的另外的或更准确的序列信息，包括在种水平上具有菌株分辨高准确度的可变区的另外的或更准确的序列信息，或包括在亚型水平上具有菌株分辨高准确度的可变区的另外的或更准确的序列信息。

[0159] 这样的具有另外的或更准确的基因组信息的数据库可包含给定微生物菌株的 16S 核糖体亚基的大于 500 个碱基对、600 个碱基对、700 个碱基对、800 个碱基对、900 个碱基对、1000 个碱基对、1100 个碱基对、1200 个碱基对、1300 个碱基对、1400 个碱基对的序列读取。这样的数据库可包含给定微生物菌株的 16S 或 23S 核糖体亚基的大于 500 个碱基对、600 个碱基对、700 个碱基对、800 个碱基对、900 个碱基对、1000 个碱基对、1100 个碱基对、1200 个碱基对、1300 个碱基对、1400 个碱基对的序列读取。

[0160] 这样的数据库可包含大于 500 个碱基对、600 个碱基对、700 个碱基对、800 个碱基对、900 个碱基对、1000 个碱基对、1100 个碱基对、1200 个碱基对、1300 个碱基对、1400 个碱基对的序列读取，其包含给定细菌菌株的 16S 核糖体亚基与 23S 核糖体亚基之间的基因间区。

[0161] 这样的数据库可包含大于 500 个碱基对、600 个碱基对、700 个碱基对、800 个碱基对、900 个碱基对、1000 个碱基对、1100 个碱基对、1200 个碱基对、1300 个碱基对、1400 个碱基对、1500 个碱基对的包含 16S 核糖体中的可变区的序列读取。这样的数据库可包含大于 500 个碱基对、600 个碱基对、700 个碱基对、800 个碱基对、900 个碱基对、1000 个碱基对、1100 个碱基对、1200 个碱基对、1300 个碱基对、1400 个碱基对、1500 个碱基对的序列读取，

其包含 16S 或 23S 核糖体中的可变区。

[0162] 这样的数据库还可包含另外的或更准确的蛋白质组信息,其可包含给定微生物菌株的 16S 核糖体亚基的大于 500 个氨基酸、600 个氨基酸、700 个氨基酸、800 个氨基酸、900 个氨基酸、1000 个氨基酸、1100 个氨基酸、1200 个氨基酸、1300 个氨基酸、1400 个氨基酸的序列读取。这样的数据库可包含给定微生物菌株的 16S 或 23S 核糖体亚基的大于 500 个氨基酸、600 个氨基酸、700 个氨基酸、800 个氨基酸、900 个氨基酸、1000 个氨基酸、1100 个氨基酸、1200 个氨基酸、1300 个氨基酸、1400 个氨基酸的序列读取。

[0163] 这样的数据库可包含大于 500 个氨基酸、600 个氨基酸、700 个氨基酸、800 个氨基酸、900 个氨基酸、1000 个氨基酸、1100 个氨基酸、1200 个氨基酸、1300 个氨基酸、1400 个氨基酸的序列读取,其包含给定细菌菌株的 16S 核糖体亚基与 23S 核糖体亚基之间的基因间区。

[0164] 这样的数据库可包含大于 500 个氨基酸、600 个氨基酸、700 个氨基酸、800 个氨基酸、900 个氨基酸、1000 个氨基酸、1100 个氨基酸、1200 个氨基酸、1300 个氨基酸、1400 个氨基酸、1500 个氨基酸的序列读取,其包含 16S 核糖体中的可变区。

[0165] 这样的数据库可包含大于 500 个氨基酸、600 个氨基酸、700 个氨基酸、800 个氨基酸、900 个氨基酸、1000 个氨基酸、1100 个氨基酸、1200 个氨基酸、1300 个氨基酸、1400 个氨基酸、1500 个氨基酸的序列读取,其包含 16S 或 23S 核糖体中的可变区。

[0166] 所述数据库可位于含有允许用户访问的计算机可执行代码的中央服务器上。该用户可根据应用通过物理连接或基于云的连接而连接至中央服务器。在一些应用中,数据库的一部分和必需的可执行代码将在合适的存储介质上提供给用户。

B. 计算机生成的报告

[0167] 计算机系统还可包括用于提供报告的计算机可执行代码,该报告传送来自受试者的微生物组谱的检测、测量或测定。测量或测定微生物组谱可包括使用如本文提供的数据库。

[0168] 本文公开的计算机系统可包括用于执行以下至少一项的计算机可执行代码:基于来自受试者的生物样品的测量数据生成组群普遍性的微生物组谱或受试者特定的微生物组谱,将所述组群普遍性的微生物组谱或受试者特定的微生物组谱与至少一个参考进行比较,以及确定受试者的健康状况。

[0169] 在一些应用中,该计算机系统可通过连接至包含计算机可执行代码的中央服务器来访问计算机可执行代码,以生成包含至少一个临床建议如受试者的疾病状态、诊断、预后、治疗建议或临床处置程序的报告,其可通过所述中央服务器由保健人员或临床医生检索到。根据所述应用,与含有计算机可执行代码的中央服务器的连接可以是物理连接或基于云的连接。

IV. 试剂盒

[0170] 本公开内容提供了试剂盒。本文所述的试剂盒可包含一种或多种用于通过本文提供的方法测量或检测一种或多种微生物或微生物组谱的组合物、试剂、缓冲液、组件。试剂盒还可包含用于实施本文提供的任何方法的说明。例如,说明可包括如本文提供的针对生物样品的具体样品制备步骤,以及关于测量或检测的说明。同样地,试剂盒的内含物将针对其特定的应用和样品类型而定制。

[0171] 所述试剂盒还可包含使得能够通过诸如 PCR、DNA/RNA 阵列、蛋白质阵列、测序、质谱法、免疫组织化学、激光细胞显微切割、高含量细胞筛选、流式细胞术等应用进行检测的试剂,这些试剂适合与本文所述方法一起用于检测和确定受试者的预后、响应预测和诊断。

[0172] 试剂盒还可包含用于测量或测定微生物组谱的软件包,其如本文所述可包含参考微生物组谱或其他健康相关数据。在一些应用中,试剂盒软件包包含与中央服务器的连接,以进行测量或测定,并可生成包含至少一个临床建议如例如受试者的疾病状态、诊断、预后、治疗建议或临床处置程序的报告,其可通过所述中央服务器由保健人员或临床医生检索到。

[0173] 在一些应用中,试剂盒还可包含报告。该报告可以是纸质或电子报告。该报告可由与试剂盒一起提供的计算机软件(例如计算机可执行代码)或由用户上传至网站的计算机服务器生成,在所述网站上计算机服务器生成报告。

[0174] 在一些应用中,试剂盒可提供在属、种、亚株水平或其组合的水平上对多于 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、150、200、250、300、350、400、450 或 500 种微生物进行谱分析。

[0175] 通常,试剂盒将包含包装材料。如本文所用的,术语“包装材料”可指容纳试剂盒的组件的物理结构。包装材料可维持试剂盒组件的无菌性,并可由通常用于此类目的的材料(例如,纸、波纹纤维、玻璃、塑料、箔、安瓿等)制成。根据应用,试剂盒还可包含诸如缓冲剂、防腐剂或蛋白质或核酸稳定剂等物质或对于稳定运送生物样品和试剂所必需的任何此类物质。

V. 基于微生物的治疗剂和美容剂

[0176] 本文提供了可作为多种治疗剂或美容剂或作为一种美容剂施用的组合物。本文提供的一种或多种微生物或其组合可用于形成用于治疗受试者的各种制剂。本公开内容提供了用于以下状况的治疗或美容制剂:IBD、早产、肥胖、糖尿病足溃疡、菌血症、痤疮、婴儿腹绞痛、II 型糖尿病、艰难梭菌、IBS、哮喘、自闭症、银屑病、变态反应、心血管疾病、癌症、抑郁症、囊性纤维化、多发性硬化、尿路感染、放射性肠炎、药物代谢、慢性疲劳和 I 型糖尿病。

A. 制剂

[0177] 本文提供的配制可包括向治疗剂或美容剂中添加一种或多种遗传成分,以提高稳定性。本文提供的制剂可包括那些适合于经口(包括经颊和舌下)、直肠、鼻内、局部、经皮、经皮贴片、肺、阴道、栓剂或肠胃外(包括肌肉内、动脉内、鞘内、皮内、腹膜内、皮下和静脉内)施用或为适合通过雾化、吸入或吹入而施用的形式的制剂。关于药物递送系统的一般信息可见于 Ansel 等人, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Lippencott Williams&Wilkins, Baltimore Md. (1999)。

[0178] 待施用的治疗或美容组合物的合适的量、治疗的数目和单位剂量将根据受试者和受试者的疾病状态而变化。负责施用的人将确定针对该受试者的合适的剂量、治疗的数目等。

[0179] 在各种应用中,治疗或美容组合物可包括载体和赋形剂(包括但不限于缓冲液、碳水化合物、甘露醇、蛋白质、多肽或氨基酸如甘氨酸、抗氧化剂、抑菌剂、螯合剂、悬浮剂、增稠剂和/或防腐剂),水,油(包括石油、动物、植物或合成来源的油,如花生油、大豆油、矿物油、芝麻油等),盐溶液,含水的右旋糖和甘油溶液,调味剂,着色剂,防粘剂

(detackifier) 和其他可接受的添加剂,佐剂或粘结剂,达到近似的生理条件所需的其他药理学上可接受的辅助物质,如 pH 缓冲剂、渗透压调节剂、乳化剂、湿润剂等。赋形剂的实例包括淀粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明胶、麦芽、大米、面粉、白垩、硅胶、硬脂酸钠、单硬脂酸甘油酯、滑石、氯化钠、干脱脂乳、甘油、丙烯、乙二醇、水、乙醇等。

[0180] 在一些应用中,治疗或美容组合物基本上不含防腐剂。在其他应用中,所述组合物可含有至少一种防腐剂。关于药物剂型的一般方法学见于 Ansel 等人, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Lippencott Williams&Wilkins, Baltimore Md. (1999) 中。将认识到,尽管可采用本领域普通技术人员已知的任何合适的载体来施用本文提供的组合物,但载体的类型将根据给药的模式而变化。可接受的载体/赋形剂的深入讨论可见于 Remington's *Pharmaceutical Sciences*, Gennaro, AR 编著,第 20 版,2000:Williams and Wilkins PA, USA 中。

[0181] 也可使用众所周知的技术将治疗或美容组合物封装在脂质体内。还可采用生物可降解的微球体作为本文提供的治疗或美容组合物的载体。合适的生物可降解的微球体公开在例如美国专利号 4,897,268 ;5,075,109 ;5,928,647 ;5,811,128 ;5,820,883 ;5,853,763 ;5,814,344 和 5,942,252 中。

[0182] 所述组合物可以以脂质体或微球体或微粒的形式施用。用于制备向患者施用的脂质体和微球体的方法是本领域技术人员公知的。美国专利号 4,789,734(其内容通过引用并入此处)描述了用于将生物物质封装入脂质体的方法。已知方法的综述由 G. Gregoriadis, 第 14 章,“脂质体 (Liposomes)”, *Drug Carriers in Biology and Medicine*, pp. 2. sup. 87-341 (Academic Press, 1979) 提供。

[0183] 由聚合物或蛋白质形成的微球体是本领域技术人员公知的,并可定制用于通过胃肠道直接进入血流中。或者,可掺入该复合物 (compound), 并且植入微球体或微球体的复合物 (composite) 以在数天至数月范围的时间段内缓慢释放。参见,例如,美国专利号 4,906,474、4,925,673 和 3,625,214 以及 Jain, *TIPS* 19:155-157 (1998), 这些文献的内容通过引用并入此处。

[0184] 本文提供的组合物可在合适的媒介物中配制成无菌溶液或悬浮液,这是本领域众所周知的。所述治疗或美容组合物可通过传统技术灭菌或可进行无菌过滤。所得水溶液可被包装以按照原样直接使用;或冻干,其中冻干的制剂与无菌溶液在施用前合并。合适的制剂和另外的载体在 Remington "The Science and Practice of Pharmacy" (第 20 版, Lippincott Williams&Wilkins, Baltimore MD) 中描述,该文献的教导通过引用全文并入本文。

VI. 适应症

[0185] 如上文提到的,研究表明微生物组可能对受试者的疾病状况和临床治疗反应有影响。例如,肥胖和瘦的个体可根据微生物的特定种的差异进行分类 (*Future Microbiol.* (2012) 7 (1):91-109)。此外,在另一实例中,向瘦的个体施用加氏乳杆菌 SBT2055 具有可观察到的体重减轻 (*Micr. Path.* (2012) 53 (2):100-108 ;*Eur J Clin Nutr* (2010) 64:636-43)。另一方面,对于肥胖的个体,施用植物乳杆菌达到了最大的体重减轻效果 (*Micr. Path.* (2012) 53 (2):100-108 ;*Eur J Clin Nutr* (2010) 64:636-43)。这些研究表明针对受试者的微生物组特别定制的治疗可以对受试者的健康状况产生有益效果,或减轻与适应症的发作

相关的某些症状。

[0186] 此外,在非肥胖型个体中,产生乙酸的发酵反应受到氢分压的限制,其对进一步的发酵造成热力学阻碍 (Dolfing&Tiedje, 54Appl. Environ. Microbiol. 1871-31988; Schink, 61Microbiol. Mol. Bio. Rev. 262-801997)。另一方面,肥胖个体具有对氢进行氧化的产甲烷菌,它可消耗氢并因此使产生乙酸的发酵反应继续进行。肥胖个体的肠实际上独特地含有对氢进行氧化的产甲烷古菌 (Zhang 等人, PNAS 106:2365-702009) 和较高水平的普雷沃氏菌科菌 (拟杆菌门 (Bacteroidetes phylum)) (Turnbaugh 2006), 已知这些菌进行糖发酵反应以产生乙酸和氢。

[0187] 可使用本公开内容的适应症包括但不限于: IBD、早产、肥胖、糖尿病足溃疡、菌血症、痤疮、婴儿腹绞痛、II 型糖尿病、艰难梭菌、IBS、哮喘、自闭症、银屑病、变态反应、心血管疾病、癌症、抑郁症、囊性纤维化、多发性硬化、尿路感染、放射性肠炎、药物代谢、慢性疲劳和 I 型糖尿病。

[0188] 炎性肠病 (IBD) 包括全部或部分消化道的慢性炎症。IBD 主要包括溃疡性结肠炎和克罗恩病。IBD 可能是疼痛且令人衰弱的, 并且有时导致威胁生命的并发症。本公开内容的方法、组合物、系统和试剂盒提供了至少一种微生物组的诊断测定, 其包括给予对健康状况或 IBD、溃疡性结肠炎或克罗恩病的治疗方式的指导的报告。本公开内容还提供了用于治疗炎性肠病病状的治疗或美容制剂。

[0189] 当在妊娠 37 周前开始子宫收缩从而打开宫颈时发生早产。早产发生得越早, 发育中的婴儿的健康风险就越大。许多早产婴儿需要在新生儿重症监护室进行特殊护理。早产婴儿可能还具有长期的精神和身体障碍。本公开内容的方法、组合物、系统和试剂盒提供了至少一种微生物组的诊断测定, 其包括给予对早产的治疗方式或健康状况的指导的报告。本公开内容还提供了用于治疗早产的治疗或美容制剂。

[0190] 肥胖是涉及过量体脂肪的复杂病症。肥胖增加了疾病和健康问题如心脏病、糖尿病和高血压的风险。本公开内容的方法、组合物、系统和试剂盒提供了至少一种微生物组的诊断测定, 其包括给予对肥胖的治疗方式或健康状况的指导的报告。本公开内容还提供了用于治疗肥胖病状的治疗或美容制剂。

[0191] 周围神经病是糖尿病性神经病的最常见形式。通常脚和腿先受到影响, 然后是手和手臂。周围神经病的可能的体征和症状可包括严重的脚部问题如溃疡、感染、畸形以及骨和关节疼痛。本公开内容的方法、组合物、系统和试剂盒提供了至少一种微生物组的诊断测定, 其包括给予对糖尿病性神经病的治疗方式或健康状况的指导的报告。本公开内容还提供了用于治疗糖尿病性神经病病状的治疗或美容制剂。

[0192] 菌血症或败血症是指血液中存在细菌。菌血症的诊断通常通过血培养来确认。治疗通常需要住院和静脉注射抗生素。在不及时治疗的情况下, 菌血症可能迅速进展为严重的脓毒症。本公开内容的方法、组合物、系统和试剂盒提供了至少一种微生物组的诊断测定, 其包括给予对菌血症的治疗方式或健康状况的指导的报告, 该报告可包括感染的抗生素敏感性。本公开内容还提供了用于治疗菌血症的治疗或美容制剂。

[0193] 痤疮是当毛囊被油和死皮细胞堵塞时发生的皮肤病状。痤疮最常出现在脸、颈、胸、背和肩膀上。根据痤疮的严重性, 该病状可能引起情感抑郁并导致皮肤瘢痕。本公开内容的方法、组合物、系统和试剂盒提供了至少一种微生物组的诊断测定, 其包括给予对痤疮

的治疗方式或健康状况的报告的报告。本公开内容还提供了用于治疗痤疮病状的治疗或美容制剂。

[0194] 婴儿腹绞痛医生和家长使用术语腹绞痛来形容过度哭闹、烦躁或易怒的婴儿。患有腹绞痛的婴儿往往每天哭闹超过三小时，每周哭闹三天持续三周或更长时间。本公开内容的方法、组合物、系统和试剂盒提供了至少一种微生物组的诊断测定，其包括给予对婴儿腹绞痛的治疗方式或健康状况的报告的报告。本公开内容还提供了用于治疗以上提到的病状的治疗或美容制剂。

[0195] II 型糖尿病—曾经被称为成年型糖尿病或非胰岛素依赖型糖尿病，是影响身体代谢葡萄糖的方式的慢性病状。患有 II 型糖尿病时，身体抵抗胰岛素的效果或不能产生足够的胰岛素来维持正常的葡萄糖水平。如果不进行治疗，II 型糖尿病可能威胁生命。本公开内容的方法、组合物、系统和试剂盒提供了至少一种微生物组的诊断测定，其包括给予对或 II 型糖尿病的治疗方式或健康状况的报告的报告。本公开内容还提供了用于治疗 II 型糖尿病的治疗或美容制剂。

[0196] 艰难梭菌—常被称为“艰难梭菌 (*C. difficile*)”或“艰难梭菌 (*C. diff*)”，是可引起从腹泻到威胁生命的结肠炎症范围的症状的细菌。本公开内容的方法、组合物、系统和试剂盒提供了至少一种微生物组的诊断测定，其包括给予对感染诸如艰难梭菌的治疗方式或健康状况的报告的报告。本公开内容还提供了用于治疗艰难梭菌感染的治疗或美容制剂。

[0197] 哮喘是气道狭窄和肿胀并产生额外的粘液的病状。这可使呼吸困难并引发咳嗽、气喘和呼吸短促。本公开内容的方法、组合物、系统和试剂盒提供了至少一种微生物组的诊断测定，其包括给予对哮喘的治疗方式或健康状况的报告的报告。本公开内容还提供了用于治疗哮喘的治疗或美容制剂。

[0198] 自闭症谱系障碍是严重的神经发育障碍，其损害孩童与其他人交流和互动的能力。它还包括受限制的重复行为、兴趣和活动。自闭症谱系障碍 (ASD) 现在被美国精神病学协会 (American Psychiatric Association) 的精神障碍诊断和统计手册 (Diagnosis and Statistical Manual of Mental Disorders) (DSM-5) 定义为单一障碍，它包括先前被认为是单独的障碍——孤独症、阿斯伯格综合征、儿童期分裂障碍 (childhood disintegrative disorder) 和未明确的广泛性发育障碍。本公开内容的方法、组合物、系统和试剂盒提供了至少一种微生物组的诊断测定，其包括给予对自闭症谱系障碍的治疗方式或健康状况的报告的报告。本公开内容还提供了用于治疗自闭症谱系障碍的治疗或美容制剂。

[0199] 银屑病是改变皮肤细胞的生命周期的常见持久性长期（慢性）皮肤病状。银屑病导致细胞在皮肤表面迅速积累。额外的皮肤细胞形成厚的银色鳞屑和发痒的干燥红斑（有时疼痛）。本公开内容的方法、组合物、系统和试剂盒提供了至少一种微生物组的诊断测定，其包括给予对银屑病的治疗方式或健康状况的报告的报告。本公开内容还提供了用于治疗银屑病或类似的皮肤病状的治疗或美容制剂。

[0200] 当免疫系统对外来物质如花粉、蜂毒或宠物毛屑起反应时发生变态反应。当与变应原接触时，免疫系统的反应可使皮肤、鼻窦、气道或消化系统发炎。本公开内容的方法、组合物、系统和试剂盒提供了至少一种微生物组的诊断测定，其包括给予对变态反应的治疗方式或健康状况的报告的报告。本公开内容还提供了用于治疗变态反应的治疗或美容制剂。

[0201] 心血管疾病可影响身体的心脏、动脉和静脉。一些心血管疾病的实例包括但不限于

于心脏瓣膜病、冠状动脉疾病、成人先天性心脏病和先天性心脏自发性冠状动脉夹层形成、心力衰竭、心脏节律紊乱（心律失常）。本公开内容的方法、组合物、系统和试剂盒提供了至少一种微生物组的诊断测定，其包括给予对心血管疾病的治疗方式或健康状况的指导建议的报告。本公开内容还提供了用于治疗上文提到的心血管病状的治疗或美容制剂。

[0202] 癌症是指大量增殖性疾病中的任何一种，其特征不在于异常细胞的发育，该异常细胞不受控地分裂并具有浸润和破坏正常的身体组织和器官的能力。本公开内容的方法、组合物、系统和试剂盒提供了至少一种微生物组的诊断测定，其包括给予对癌症或其他增殖性疾病的治疗方式或健康状况的指导建议的报告。本公开内容还提供了用于治疗癌症的治疗或美容制剂。

[0203] 抑郁症，也被称为重性抑郁症、重性抑郁障碍或临床抑郁症，是一种情绪障碍，它导致持续的悲伤感并失去兴趣。它可影响人如何感觉、思考和行为，并可导致各种情绪和身体问题。本公开内容的方法、组合物、系统和试剂盒提供了至少一种微生物组的诊断测定，其包括给予对抑郁障碍的治疗方式或健康状况的指导建议的报告。本公开内容还提供了用于治疗上文提到的抑郁症病状的治疗或美容制剂。

[0204] 囊性纤维化是威胁生命的遗传性病症，它导致肺和消化系统的严重损伤。囊性纤维化影响产生分泌的流体如粘液、汗和充当体内润滑剂的消化液的细胞。这些分泌的流体通常稀且滑，但在囊性纤维化中这些分泌物变得稠且粘，从而导致堵塞管、导管和通道（尤其是在肺和胰中）。本公开内容的方法、组合物、系统和试剂盒提供了至少一种微生物组的诊断测定，其包括给予对囊性纤维化的治疗方式或健康状况的指导建议的报告。本公开内容还提供了用于治疗囊性纤维化的治疗或美容制剂。

[0205] 多发性硬化是免疫系统攻击覆盖神经的保护鞘（髓磷脂）的疾病。髓磷脂损伤使大脑与身体的其余部分之间的通信中断。最终，神经自身可能恶化，这是当前为不可逆的过程。本公开内容的方法、组合物、系统和试剂盒提供了至少一种微生物组的诊断测定，其包括给予对多发性硬化的治疗方式或健康状况的指导建议的报告。本公开内容还提供了用于治疗多发性硬化的治疗或美容制剂。

[0206] 尿路感染是泌尿系统的任何部分（例如肾、输尿管、膀胱和尿道）的感染。大多数感染涉及下尿路——膀胱和尿道。局限于膀胱的感染可能是疼痛且令人烦恼的。然而，如果UTI扩散至肾则可能发生严重的后果。本公开内容的方法、组合物、系统和试剂盒提供了至少一种微生物组的诊断测定，其包括给予对尿路感染的治疗方式或健康状况的指导建议的报告。本公开内容还提供了用于治疗泌尿系统的任何部分的感染的治疗或美容制剂。

[0207] 放射性肠炎是辐射诱导的结肠和直肠到小肠的胃肠损伤。放射治疗是针对多种恶性肿瘤的肿瘤学治疗的主要手段，并且通常施用于患有胃肠（GI）癌、泌尿癌症和妇科癌症的患者的腹部和骨盆。本公开内容的方法、组合物、系统和试剂盒提供了至少一种微生物组的诊断测定，其包括给予对放射性肠炎的治疗方式或健康状况的指导建议的报告。本公开内容还提供了用于治疗辐射诱导的损伤病状的治疗或美容制剂。

[0208] 药物代谢是指药物在施用后被身体分解的速率。本公开内容的方法、组合物、系统和试剂盒提供了至少一种微生物组的诊断测定，其包括给予对患者的药物代谢的治疗方式或健康状况的指导建议的报告。本公开内容还提供了用于治疗药物代谢病状的治疗或美容制剂。

[0209] 慢性疲劳综合征是一种以极度疲劳为特征的复杂的病症,其无法用任何潜在的医学病状来解释。这种疲劳可能随着身体或精神活动而恶化,但不随着休息而改善。慢性疲劳综合征的原因目前是未知的。本公开内容的方法、组合物、系统和试剂盒提供了至少一种微生物组的诊断测定,其包括给予对慢性疲劳综合征的治疗方式或健康状况的引导的报告。本公开内容还提供了用于治疗 CFS 病状的治疗或美容制剂。

[0210] I 型糖尿病——曾经被称为幼年型糖尿病或胰岛素依赖型糖尿病,是一种慢性病状,在该病状中,胰不产生或产生很少的胰岛素——使糖(葡萄糖)进入细胞以产生能量所需的激素。有多种因素可导致 I 型糖尿病,包括遗传因素和暴露于某些病毒。尽管 I 型糖尿病通常出现在童年期或青少年期,但它也可以在成人中发生。本公开内容的方法、组合物、系统和试剂盒提供了至少一种微生物组的诊断测定,其包括给予对 I 型糖尿病的治疗方式或健康状况的引导的报告。本公开内容还提供了用于治疗 I 型糖尿病的治疗或美容制剂。

[0211] 龋齿是由来自食物的糖被细菌产生的葡聚糖蔗糖酶(glucansucrase)转化为细长的粘性糖链而引起的。直接抑制该酶的尝试已经失败,因为它与淀粉酶在进化上密切相关,该淀粉酶是用来分解淀粉的酶。更有效的方法将会是降低变异链球菌(*Streptococcus mutans*)的比例,变异链球菌是与龋齿相关的细菌。这将使身体分解淀粉所用的有用的酶不受影响,而同时使龋齿形成的速率最小化。本公开内容的方法、组合物、系统和试剂盒提供了至少一种微生物组的诊断测定,其包括给予对龋齿的治疗方式或健康状况的引导的报告。本公开内容还提供了用于治疗龋齿病状的治疗或美容制剂。

[0212] 口臭是一种牙齿病状,其中过度口臭是由个体的口中存在的微生物菌群产生的。已知最有问题的类型是革兰氏阴性菌(例如中间普雷沃菌(*Prevotella intermedia*)、牙龈卟啉单胞菌(*Porphyromonas gingivalis*)、齿垢密螺旋体(*Treponema denticola*))。通过使用本公开内容概述的方法,最有问题的细菌以及最具保护性的细菌的菌株水平列表将使得指定的治疗/美容制剂能够治疗口臭。本公开内容的方法、组合物、系统和试剂盒提供了至少一种微生物组的诊断测定,其包括给予对口臭的治疗方式或健康状况的引导的报告。本公开内容还提供了用于治疗口臭的治疗或美容制剂。

VII. 实施例

实施例 1:微生物分类准确度的比较

[0213] 当鉴定更多的细菌菌株时,很明显仅对少数高变区进行测序并不能提供足够的区别。目前存在以共享同源高变区为特征的细菌类别。因此,对整个 16S 和 / 或 23S 且包括所有高变区进行测序的需要对于作出准确的分类判定是必要的。采用本公开内容的方法和本领域当前的方法进行比较模拟实验,以确定本公开内容的方法是否提供提高的微生物分类准确度。

[0214] 使用 16S 和 / 或 23S 核糖体亚基的长读长序列覆盖度,允许每个序列读取产生清楚的细菌鉴定归属。目前的较短读长平台仅覆盖 1-3 个高变区(图 2A)。这些较短读长平台目前以 60-80%或以下的分类准确度进行。可跨越整个 16S 操纵子的读长将以 90-99%的分类准确度进行(图 2B)。图 2B 中所示的曲线显示了基于对较短高变区进行测序(下面的线)与对单一序列读取中的整个 16S 亚基进行测序(上面的线)的分类准确度。使用从核糖体数据库项目(Ribosomal Database Project)的数据获得的计算结果产生所述曲线。而且,即使某些较长读取测序技术有较高的错误率,仍产生显著较好的分类准确度。通过延

伸,对整个核糖体 RNA 操纵子(包括 16S 区、基因间区和 23S 区的 rRNA)进行测序将提高该方法的分类能力。

实施例 2:饮食对受试者的肠微生物组和肥胖的影响(预示性实施例)

[0215] 使用本文提供的方法进行实验,以确定特定的饮食方案是否能够改变受试者的肠微生物组谱。图 3 显示了使用本文所述方法随饮食变化而在个体的肠微生物组谱中测量并检测到的变化。当与微生物组结构的变化相比时,体重(虚线)是滞后指标。

[0216] 使用图 1 中所示的计算机系统,基于定量微生物组谱生成含有个性化饮食建议的报告,并将其提供给医疗保健专业人员。

实施例 3:微生物组在菌株水平上的微生物分辨率的比较

[0217] 采用本公开内容的方法进行比较模拟实验,以确定与目前本领域中使用的方法相比,本公开内容的方法是否提供在菌株水平上提高的微生物分类准确度。

[0218] 以皮肤拭子的形式收集样品。简而言之,首先将无菌拭子浸入含无菌 1x PBS 的管中湿润;然后将拭子在感兴趣的区域擦拭 10-20 次;接着将拭子轻轻浸入在无菌 1.5mL 管中的 300uL 裂解缓冲液(本文所述的)中;并将拭子留在微量离心管中直至核酸提取。后续从人皮肤微生物组样品中提取 DNA 包括进行外切核酸酶的去除,随后在多个较高浓度下进行衔接子连接。接着,使用 Ampure 和 Blue Pippin 方法进行大小选择,以富集期望长度的扩增子种类。提取后,针对适当大小选择核酸样品。接着,进行 PCR 扩增反应以制备文库用于测序。基于指示哪些组具有最小自互补性的经验数据来选择正向引物和反向引物。最后,使用长读长测序技术对样品进行测序。

[0219] 图 4(A) 显示了采用提供的方法针对亚硝化单胞菌属的菌株水平分辨率数据,Y 轴示出了菌株分类准确度百分比。(B) 显示了使用提供的方法针对葡萄球菌属的菌株水平分辨率数据,Y 轴示出了菌株分类准确度百分比。图 6(A) 为使用目前技术的微生物组的标准分辨率,(B) 为使用本文所述方法的微生物组的分辨率。

实施例 4:针对痤疮的基于微生物的治疗性应用的研究(预示性实施例)

[0220] 使用本文提供的方法进行实验,以确定对皮肤施用亚硝化单胞菌是否能够对患有痤疮的人产生有益效果。

[0221] 使用以下步骤制备皮肤样品的样品:首先将无菌拭子浸入含无菌 1xPBS 的管中湿润;用足够的力度将拭子在感兴趣区域擦拭 10-20 次,使得过后皮肤略带粉红/红色;将拭子轻轻浸入在无菌 1.5mL 管中的 300uL 裂解缓冲液(以下所述的)中;将拭子留在微量离心管中以供运送,随后进行处理以供核酸提取和使用本文提供的方法进行长读序列分析。

[0222] 图 5 显示了研究的预期结果。(A) 显示了本公开内容的方法如何能够用于定量微生物治疗剂/美容剂随时间的成功施用。向所述组合中添加非共生菌株有助于从该部位(例如,皮肤、肠、口等)的各个微生物组的背景变异中区分出所施用的菌株。(B) 显示了本公开内容中的方法如何能够用于发现稳定共生的菌株。当存在时与所用组合的寿命相关的那些菌株,将成为扩大初始组合以产生稳定性和功效提高的制剂的候选物。

实施例 5:患病和健康对照受试者的关联研究(预示性实施例)

[0223] 进行比较实验,以确定本公开内容的方法相对于传统的现有方法是否提供对于可区分健康与患病微生物组谱的微生物组的关联的更深入理解。

[0224] 从来自人微生物组的生物样品中提取核酸。简而言之,进行外切核酸酶的去除,随

后在多个较高浓度下进行衔接子连接。接着,使用 Ampure 和 Blue Pippin 方法进行大小选择,以富集期望长度的扩增子种类(例如全长 16S 为约 1500bp)。针对适当大小选择样品之后,进行扩增反应以制备文库用于测序。基于指示哪些组具有最小自互补性的经验数据来选择正向引物和反向引物。最后,使用长读长测序技术对样品进行测序。

[0225] 通过使用以上方法,我们期望鉴定微生物组中将会区分健康受试者与患病受试者的一组微生物。如本文提供的,以下方案可用于评估健康个体与患病个体之间的差异。可使用所述方法的疾病的实例包括 IBD、早产、肥胖、糖尿病足溃疡、菌血症、痤疮、婴儿腹绞痛、II 型糖尿病、艰难梭菌、IBS、哮喘、自闭症、银屑病、变态反应、心血管疾病、癌症、抑郁症、囊性纤维化、多发性硬化、尿路感染、放射性肠炎、药物代谢、慢性疲劳、I 型糖尿病、口臭和龋齿。

[0226] 图 7 示出了比较关联研究的预期结果。(A) 显示了使用目前技术采用患病和健康对照患者的微生物组进行的关联研究的预期结果,其指示微生物组谱与疾病状态没有明显的相关性。

[0227] 相比之下,图 7(B) 显示了使用本文所述方法采用患病和健康对照患者的微生物组进行的关联研究的预期结果,揭示了微生物组的相关性,其可区分健康对照的微生物组谱与患病受试者的微生物组谱(如图 8 所示)。

[0228] 尽管本文中已经示出并描述了本公开内容的优选实施方案,但对于本领域技术人员显而易见的是,这些实施方案仅以示例的方式提供。本领域技术人员在不脱离本公开内容的情况下现将想到多种变化、改变和替代。应当理解,本文中所述的本公开内容的实施方案的各种替代方案可用于实施本公开内容。目的在于以下述权利要求限定本公开内容的范围,并由此涵盖这些权利要求范围内的方法和结构及其等同项。

[0001]

<110> 霍勒拜欧姆公司

<120> 用于微生物组表征、监测和治疗的方法和系统

<130> 46790-701.601

<140>

<141>

<150> 61/856,711

<151> 2013-07-21

<160> 645

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 16

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成
条形码寡核苷酸

<400> 1

tgatatgtag cacgta

16

<210> 2

<211> 16

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成
条形码寡核苷酸

<400> 2

gtgatgtatc tgctcg

16

<210> 3

<211> 16

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

[0002]

<223> 人工序列的描述：合成
条形码寡核苷酸

<400> 3

tcacagtagt cgcgag

16

<210> 4

<211> 16

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成
条形码寡核苷酸

<400> 4

tctatctctc atcgcg

16

<210> 5

<211> 16

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成
条形码寡核苷酸

<400> 5

tcgtgcgcac aactg

16

<210> 6

<211> 16

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成
条形码寡核苷酸

<400> 6

gatacacgca gatgct

16

<210> 7

<211> 16

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

[0003]

<223> 人工序列的描述：合成
条形码寡核苷酸

<400> 7

catagtctat agagat

16

<210> 8

<211> 16

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成
条形码寡核苷酸

<400> 8

gcgactctga gtacac

16

<210> 9

<211> 16

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成
条形码寡核苷酸

<400> 9

cgacgcgcgc gactgc

16

<210> 10

<211> 16

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成
条形码寡核苷酸

<400> 10

actcgtagtg tgtcat

16

<210> 11

<211> 16

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

[0004]

<223> 人工序列的描述：合成
条形码寡核苷酸

<400> 11

tatggtcag atcaga

16

<210> 12

<211> 16

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成
条形码寡核苷酸

<400> 12

ctgcatgcac gtgtac

16

<210> 13

<211> 16

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成
条形码寡核苷酸

<400> 13

acgtgagaga cgcata

16

<210> 14

<211> 16

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成
条形码寡核苷酸

<400> 14

atcacacata acacat

16

<210> 15

<211> 16

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

[0005]

<223> 人工序列的描述：合成
条形码寡核苷酸

<400> 15

agctcgcctct ctcctga

16

<210> 16

<211> 16

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成
条形码寡核苷酸

<400> 16

cgagatatat gatgcg

16

<210> 17

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成
引物

<400> 17

agagtttgat cctggctcag

20

<210> 18

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成
引物

<400> 18

agagtttgat catggctcag

20

<210> 19

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

[0006]

<223> 人工序列的描述：合成
引物

<400> 19

agagtttgat cctggettag

20

<210> 20

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成
引物

<400> 20

agaatttgat cttggttcag

20

<210> 21

<211> 17

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成
引物

<400> 21

aaggaggiga tccagcc

17

<210> 22

<211> 21

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成
引物

<400> 22

acggttacct tgttacgact t

21

<210> 23

<211> 21

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

[0007]

<223> 人工序列的描述：合成
引物

<400> 23

acggetacct tgttacgaact t

21

<210> 24

<211> 21

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成
引物

<400> 24

acggataacct tgttacgaact t

21

<210> 25

<211> 15

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成
引物

<400> 25

cygaatgggg vaacc

15

<210> 26

<211> 19

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成
引物

<400> 26

tactdagatg tticattc

19

<210> 27

<211> 18

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

[0008]

<223> 人工序列的描述：合成
引物

<400> 27

ccttttcctc acggtact

18

<210> 28

<211> 19

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成
引物

<400> 28

cgacatcgag gtgccaaac

19

<210> 29

<211> 15

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成
引物

<400> 29

gccaaagcat ccacc

15

<210> 30

<211> 17

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成
引物

<400> 30

caegtcttcc atcgset

17

<210> 31

<211> 23

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

[0009]

<223> 人工序列的描述：合成
引物

<400> 31

gcgatttcyg aaygggraaa ccc

23

<210> 32

<211> 16

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成
引物

<400> 32

ccgaatgggg vaaggg

16

<210> 33

<211> 15

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成
引物

<400> 33

ccttgcccca ttggg

15

<210> 34

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成
引物

<400> 34

ggaactgaaa catctaagta

20

<210> 35

<211> 16

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

[0010]

<223> 人工序列的描述：合成
引物

<400> 35

kttegtctgc cctac

16

<210> 36

<211> 16

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成
引物

<400> 36

agtagvggcg agcgaa

16

<210> 37

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成
引物

<400> 37

cggtaactggt tcactatcgg

20

<210> 38

<211> 22

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成
引物

<400> 38

ttcgcccttc cctcaggta ct

22

<210> 39

<211> 17

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

[0011]

<223> 人工序列的描述：合成
引物

<400> 39

agtaccgyga gggaaag

17

<210> 40

<211> 19

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成
引物

<400> 40

cattmtacaa aaggyacgc

19

<210> 41

<211> 19

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成
引物

<400> 41

cattmttcaaa aaggyacgc

19

<210> 42

<211> 18

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成
引物

<400> 42

ttcggrgaga acsagmta

18

<210> 43

<211> 18

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

[0012]

<223> 人工序列的描述：合成
引物

<400> 43

tagctgggttc tcyycgaa

18

<210> 44

<211> 16

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成
引物

<400> 44

tctgggytgt tyccct

16

<210> 45

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成
引物

<400> 45

ggaigtgtggc ttagaagcag

20

<210> 46

<211> 17

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成
引物

<400> 46

gttggcttrg argcagc

17

<210> 47

<211> 15

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

[0013]

<223> 人工序列的描述：合成
引物

<400> 47

rgtgagctrt tacgc

15

<210> 48

<211> 15

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成
引物

<400> 48

wgcgtaayag ctcac

15

<210> 49

<211> 15

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成
引物

<400> 49

ggtagrrgag cgttc

15

<210> 50

<211> 16

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成
引物

<220>

<221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> a、c、t、g、未知或其他

<400> 50

gaggccgana rgcgta

16

[0014]

<210> 51	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 51	
ggacaacagg ttaatattec	20
<210> 52	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 52	
aaaccgwcac aggttg	16
<210> 53	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 53	
ggggccattt tgccgagttc	20
<210> 54	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 54	
ccttmtcscg aasttacgg	19

[0015]

<210> 55	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 55	
cttaggaccg ttatagttac	20
<210> 56	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 56	
cgacaaggaa tttcgctac	19
<210> 57	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 57	
gacgyaaaga ccccrtg	17
<210> 58	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 58	
accgceccag thaaact	17

[0016]

<210> 59	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 59	
tcgctcaacg gataaaag	18
<210> 60	
<211> 15	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 60	
gagycgacat cgagg	15
<210> 61	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 61	
cgacgttcgtg aaccagetc	20
<210> 62	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 62	
aramcgtcgt gagacag	17

[0017]

<210> 63	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 63	
agtacgagag gaccgg	16
<210> 64	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 64	
cttagatgey ttcage	16
<210> 65	
<211> 14	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 65	
gyttagatgc yttc	14
<210> 66	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 66	
cccgccttaga tgctttcage	20

[0018]

⟨210⟩ 67	
⟨211⟩ 14	
⟨212⟩ DNA	
⟨213⟩ 人工序列	
⟨220⟩	
⟨223⟩ 人工序列的描述: 合成引物	
⟨400⟩ 67	
ytgaargcat ctaa	14
⟨210⟩ 68	
⟨211⟩ 6	
⟨212⟩ DNA	
⟨213⟩ 人工序列	
⟨220⟩	
⟨223⟩ 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
⟨400⟩ 68	
ctgaag	6
⟨210⟩ 69	
⟨211⟩ 6	
⟨212⟩ DNA	
⟨213⟩ 人工序列	
⟨220⟩	
⟨223⟩ 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
⟨400⟩ 69	
gaagac	6
⟨210⟩ 70	
⟨211⟩ 7	
⟨212⟩ DNA	
⟨213⟩ 人工序列	
⟨220⟩	
⟨223⟩ 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
⟨400⟩ 70	
cctcagc	7

[0019]

<210> 71	
<211> 5	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
<400> 71	
ccatc	5
<210> 72	
<211> 6	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
<400> 72	
ctggag	6
<210> 73	
<211> 6	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
<400> 73	
cttgag	6
<210> 74	
<211> 6	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
<400> 74	
cccage	6

[0020]

<210> 75
<211> 6
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
寡核苷酸

<400> 75
cgtctc

6

<210> 76
<211> 6
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
寡核苷酸

<400> 76
acctgc

6

<210> 77
<211> 6
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
寡核苷酸

<400> 77
cacgag

6

<210> 78
<211> 6
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
寡核苷酸

<400> 78
gcagtg

6

[0021]

<210> 79	
<211> 6	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
<400> 79	
ctcttc	6
<210> 80	
<211> 5	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
<400> 80	
cccgcc	5
<210> 81	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
<400> 81	
tagggataac agggtaat	18
<210> 82	
<211> 5	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
<400> 82	
gaaga	5

[0022]

<210> 83	
<211> 6	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
<400> 83	
gccgag	6
<210> 84	
<211> 8	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
<400> 84	
gcggccgc	8
<210> 85	
<211> 7	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
<400> 85	
gctcttc	7
<210> 86	
<211> 30	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸	
<400> 86	
tggcaaacag ctattatggg tattatgggt	30

[0023]

<210> 87	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 87	
gtcgaacggt macargaaga	20
<210> 88	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 88	
grtcattgget cagattgaac	20
<210> 89	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 89	
attgaacget ggcggcagge	20
<210> 90	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 90	
acatgcaagt cgaacggtaa	20

[0024]

<210> 91	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 91	
atcatggctc agattgracg	20
<210> 92	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 92	
attgaagagt ktgatcatgg	20
<210> 93	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 93	
catggctcag attgaamgt	20
<210> 94	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 94	
tccaacggyw acaggaagaa	20

[0025]

<210> 95	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 95	
acgctgkcgg caggcctaac	20
<210> 96	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 96	
ctmtttgctg acgagtggcg	20
<210> 97	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 97	
acggtwacwg gaagaagctt	20
<210> 98	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 98	
tgaacgctgg cggcaggcct	20

[0026]

<210> 99	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 99	
ctgacgagtg gcgsacgggt	20
<210> 100	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 100	
atrcagtcg aacggaaca	20
<210> 101	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 101	
gagtttgayc atggctcaga	20
<210> 102	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 102	
cggcaggcct aacacatgca	20

[0027]

<210> 103	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 103	
catggmycag attkaaygct	20
<210> 104	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 104	
aacgctggcg gcaggcctaa	20
<210> 105	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 105	
aagcttgskc ttgctgacg	20
<210> 106	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 106	
cttgctcttt kctgacgagt	20

[0028]

<210> 107	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 107	
gctygcctctt tgctgacgag	20
<210> 108	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 108	
aaattgaagw gtttgatcat	20
<210> 109	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 109	
gagtggcgra cgggtgagta	20
<210> 110	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 110	
atgcaagtcg aacggtaca	20

[0029]

<210> 111	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 111	
gtcgaacggt aacaggwaga	20
<210> 112	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 112	
tggtcagat tgmactgtg	20
<210> 113	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 113	
gtgacgagt ggcggacggg	20
<210> 114	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 114	
ctttgctgac gagkggcgga	20

[0030]

<210> 115	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 115	
aagaagcttg ctctttgctg	20
<210> 116	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 116	
gaagaagctt gctctttgct	20
<210> 117	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 117	
tttgatcatg gctmagattg	20
<210> 118	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 118	
cgagtgscgg acgggtgagt	20

[0031]

<210> 119	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 119	
mgtggcggac gggtrgtaa	20
<210> 120	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 120	
agaagcttgc tcttgctgm	20
<210> 121	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 121	
gctgacgagt ggcgwcggg	20
<210> 122	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 122	
ctctttgctg acgagtggcg	20

[0032]

<210> 123	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 123	
ttgctgacga gtggcggacg	20
<210> 124	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 124	
ctcagattga acrcctggcgg	20
<210> 125	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 125	
gcttgctcct tgetgacgag	20
<210> 126	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 126	
ttgctcttwg ctgacgagtg	20

[0033]

<210> 127	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 127	
rgcttgctct ttgctgacga	20
<210> 128	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 128	
kggcggcagg sctaacacat	20
<210> 129	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 129	
aggaagaagc ttgctctttg	20
<210> 130	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 130	
tttgatcatg gctcagattg	20

[0034]

<210> 131	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 131	
acacatscaa gtcgaacggt	20
<210> 132	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 132	
ttgctctttg ctgacgrgtg	20
<210> 133	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 133	
aagragcttg ctctttgctg	20
<210> 134	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 134	
ctttgctgac gagtggcgga	20

[0035]

<210> 135	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 135	
cmagtcgaac ggtaacagga	20
<210> 136	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 136	
aagagtttga tcatggetca	20
<210> 137	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 137	
gtaacaggaa gaagettget	20
<210> 138	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 138	
saagtcgaac ggtaacmrga	20

[0036]

<210> 139	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 139	
caggaagaag cttgctcttt	20
<210> 140	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 140	
cwgacgagtg gcggacgggk	20
<210> 141	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 141	
aagtcgwamg gtaacaggaa	20
<210> 142	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 142	
gastggcgga cgggtgagta	20

[0037]

<210> 143	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 143	
gytgasgagt ggaggacggg	20
<210> 144	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 144	
gcagscctaa cacatgcaag	20
<210> 145	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 145	
tctttgctga cgagtrgcgg	20
<210> 146	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 146	
ctaacacatg caagtcgaac	20

[0038]

<210> 147	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 147	
gatcawggct cagattgaac	20
<210> 148	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 148	
atcatggctc rgattgaacg	20
<210> 149	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 149	
cgaacggtaa caggaagaag	20
<210> 150	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 150	
tcatggctcw gattgaacgs	20

[0039]

<210> 151	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 151	
agaagcttgc tctttgctga	20
<210> 152	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 152	
catgyaagtc gaacggtaam	20
<210> 153	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 153	
aagartttga tcatgketca	20
<210> 154	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 154	
cacatgcaag tcgaacggwa	20

[0040]

<210> 155	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 155	
aacggtaaca sgaagaagct	20
<210> 156	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 156	
gtcgaacggt aacaggaara	20
<210> 157	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 157	
gagtttgatc atgkctcaga	20
<210> 158	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 158	
caagteraac ggtaacagga	20

[0041]

<210> 159	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 159	
gcctaacaca tgcaagtcga	20
<210> 160	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 160	
aygcargtcg aacggtaaca	20
<210> 161	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 161	
sagattgaac gctggcgcca	20
<210> 162	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 162	
gattgaacsc tggvggcmgg	20

[0042]

<210> 163	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 163	
acgagtggcg gacgggtgag	20
<210> 164	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 164	
gaagagtttg atcatggctm	20
<210> 165	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 165	
tcgaackgta acaggaagaa	20
<210> 166	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 166	
ggcaggccta acacatkcaa	20

[0043]

<210> 167	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 167	
catggctcag attgaacgct	20
<210> 168	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 168	
tggtcagat tgaacgctgg	20
<210> 169	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 169	
gaagcttget ctttgetgac	20
<210> 170	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 170	
gkctcagatt gaacgctggc	20

[0044]

<210> 171	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 171	
gctggcggca ggcctaacac	20
<210> 172	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 172	
ggmctwacac atgcragtcg	20
<210> 173	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 173	
crstggcggc aggcctaaca	20
<210> 174	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 174	
aggmagaagc ttgctcttwg	20

[0045]

<210> 175	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 175	
caagtcgaac ggtaacagga	20
<210> 176	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 176	
mgettgcctt ttgctgacga	20
<210> 177	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 177	
traagagttt gatyatgget	20
<210> 178	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 178	
agtcgaacgg tamcagraag	20

[0046]

<210> 179	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 179	
acacatgcaa gtygaacggt	20
<210> 180	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 180	
aagycgaacg rtaacrggaa	20
<210> 181	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 181	
ctaagcgyac acggtggatg	20
<210> 182	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 182	
tcggtaaggt gatatgaacc	20

[0047]

<210> 183	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 183	
ccctggsagt cagaggcgat	20
<210> 184	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 184	
atgaaccgtt ataaccggcg	20
<210> 185	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 185	
cagtcagagg cgatgaagga	20
<210> 186	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 186	
cygttataac cggsgatttc	20

[0048]

<210> 187	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 187	
agcgacwaag cgtacacggt	20
<210> 188	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 188	
ycagaggcga tgaaggacgt	20
<210> 189	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 189	
taatcygcga taagcgtesg	20
<210> 190	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 190	
tgakatgaac cgttataacc	20

[0049]

⟨210⟩	191	
⟨211⟩	20	
⟨212⟩	DNA	
⟨213⟩	人工序列	
⟨220⟩		
⟨223⟩	人工序列的描述：合成引物	
⟨400⟩	191 cacggtkkat gccctggcag	20
⟨210⟩	192	
⟨211⟩	20	
⟨212⟩	DNA	
⟨213⟩	人工序列	
⟨220⟩		
⟨223⟩	人工序列的描述：合成引物	
⟨400⟩	192 gcgtacacgg tggatgccct	20
⟨210⟩	193	
⟨211⟩	20	
⟨212⟩	DNA	
⟨213⟩	人工序列	
⟨220⟩		
⟨223⟩	人工序列的描述：合成引物	
⟨400⟩	193 taagcgtcgg waagtgata	20
⟨210⟩	194	
⟨211⟩	20	
⟨212⟩	DNA	
⟨213⟩	人工序列	
⟨220⟩		
⟨223⟩	人工序列的描述：合成引物	
⟨400⟩	194 ywcacggtgg atgccctggc	20

[0050]

<210> 195	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 195	
ggcagtcaga ggcgatgaag	20
<210> 196	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 196	
gtcggtaagg tgatatgawc	20
<210> 197	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 197	
aggtgatatg aaccgttatr	20
<210> 198	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 198	
wggcagtcag aggcatraa	20

[0051]

<210> 199	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 199	
cgggtggatgc cctggcagtc	20
<210> 200	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 200	
ttataaccgg cgatttcyga	20
<210> 201	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 201	
gcgtcggtaa ggtgatatga	20
<210> 202	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 202	
accggtataa ccggcgattt	20

[0052]

<210> 203	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 203	
tmatctgcga taagcgtcgg	20
<210> 204	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 204	
gcgtacacgg tgggtgccct	20
<210> 205	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 205	
tcagaggcga tgaaggacgt	20
<210> 206	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 206	
tamcgctcgg taargfkata	20

[0053]

<210> 207	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 207	
atatgaaccg ttataaccgg	20
<210> 208	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 208	
tatarccggc gatttccgaa	20
<210> 209	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 209	
tataaccggc gatttccgaa	20
<210> 210	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 210	
taargtgata tgaaccgkta	20

[0054]

⟨210⟩ 211	
⟨211⟩ 20	
⟨212⟩ DNA	
⟨213⟩ 人工序列	
⟨220⟩	
⟨223⟩ 人工序列的描述：合成引物	
⟨400⟩ 211	
tgccctggca gtcagaggcg	20
⟨210⟩ 212	
⟨211⟩ 20	
⟨212⟩ DNA	
⟨213⟩ 人工序列	
⟨220⟩	
⟨223⟩ 人工序列的描述：合成引物	
⟨400⟩ 212	
tmaggigata tsaaccrtta	20
⟨210⟩ 213	
⟨211⟩ 20	
⟨212⟩ DNA	
⟨213⟩ 人工序列	
⟨220⟩	
⟨223⟩ 人工序列的描述：合成引物	
⟨400⟩ 213	
gttargcgac taagegtaca	20
⟨210⟩ 214	
⟨211⟩ 20	
⟨212⟩ DNA	
⟨213⟩ 人工序列	
⟨220⟩	
⟨223⟩ 人工序列的描述：合成引物	
⟨400⟩ 214	
tatgraccgt tataaccgrc	20

[0055]

<210> 215	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 215	
cagtcagagg cgtgaagsa	20
<210> 216	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 216	
cagaggcgaat gaaggacgtg	20
<210> 217	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 217	
atgccctggc agtcasagge	20
<210> 218	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 218	
atctgcgata agcgtcggtg	20

[0056]

<210> 219	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 219	
aggacgtgct aatctgcgat	20
<210> 220	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 220	
tctgcgataa gygtcggtaa	20
<210> 221	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 221	
cgactaager tacacggtgg	20
<210> 222	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 222	
ggcagtcaka ggsgawgaag	20

[0057]

<210> 223	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 223	
cgactaagcg twcacggtgg	20
<210> 224	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 224	
taaggtgaka tgaaccgtka	20
<210> 225	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 225	
ccctggcagt cagagcgat	20
<210> 226	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 226	
ggtaakgtga katgaaccgt	20

[0058]

<210> 227	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 227	
ttataaccgg cgatttcgr	20
<210> 228	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 228	
gaaccgttat aaccggcgrt	20
<210> 229	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 229	
gtgctaattct gcgataagcg	20
<210> 230	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 230	
cacggtggat gccctggcag	20

[0059]

<210> 231	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 231	
cgactaagcg tacrcgstgg	20
<210> 232	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 232	
acggyggatg cmetggcagt	20
<210> 233	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 233	
atgaaggacg tgetamycgt	20
<210> 234	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 234	
aagygtacac ggtggatgcc	20

[0060]

<210> 235	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 235	
tgaaggacgt gctaatctgc	20
<210> 236	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 236	
rttaagcgac tmacgtaca	20
<210> 237	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 237	
gtgatatgaa ccgttataac	20
<210> 238	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 238	
agcgactaar cgtacacggt	20

[0061]

<210> 239	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 239	
aaccgttata accggcgatt	20
<210> 240	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 240	
gtacacggtg gatgccctgg	20
<210> 241	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 241	
ggttaagcsa ctaagegtac	20
<210> 242	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 242	
tgcgataage gtcggttaagg	20

[0062]

<210> 243	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 243	
aaggacgtkc taatctgcga	20
<210> 244	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 244	
gatgccctgg magtcakagg	20
<210> 245	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 245	
atgaaggacg tgeyaatctg	20
<210> 246	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 246	
atgccctggc agtcagaggc	20

[0063]

<210> 247	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 247	
gtgatatsaa scgttataac	20
<210> 248	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 248	
ccgttayaac cggcgatttc	20
<210> 249	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 249	
gtgctaattct gcgataakcg	20
<210> 250	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 250	
aagrwcg tgs taatctgga	20

[0064]

<210> 251	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 251	
aatctgcat aagcgtcgg	20
<210> 252	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 252	
ygataagcgt cggtaagg	20
<210> 253	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 253	
gaaccgttat aaccggcat	20
<210> 254	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 254	
gataascgkc ggtaaggga	20

[0065]

<210> 255	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 255	
gytaatctgc gataagcgyc	20
<210> 256	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 256	
sgtcggtaag gtgatatgaa	20
<210> 257	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 257	
tgaaccgtta taaccggcga	20
<210> 258	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 258	
gtgcyratct gcgataages	20

[0066]

<210> 259	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 259	
ctgsgakaag cgtcggtaag	20
<210> 260	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 260	
tgcgataagc gtcggtaarg	20
<210> 261	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 261	
tggcagtcag aggcgatgra	20
<210> 262	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 262	
gatgaaggac gtgctaattct	20

[0067]

<210> 263	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 263	
mgmggcgatg aaggacgygc	20
<210> 264	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 264	
ctggcagtea gaggcgatga	20
<210> 265	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 265	
tgaaggamgt gctaatctgm	20
<210> 266	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 266	
gaggcgatga aggaegtget	20

[0068]

<210> 267	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 267	
ataagcgtcr gtaaggtgat	20
<210> 268	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 268	
ggatgccctg gcagtcagag	20
<210> 269	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 269	
ggtwaggtga tatgaacert	20
<210> 270	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 270	
caccatggga gtgggttgca	20

[0069]

<210> 271	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 271	
tgactggggg gaagtcgtaa	20
<210> 272	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 272	
cyttgtgatt catgactrgg	20
<210> 273	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 273	
tcacaccatg ggagtgggtt	20
<210> 274	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 274	
ggtagcttaa ccttcgggag	20

[0070]

<210> 275	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 275	
ggagggcgct taccactttg	20
<210> 276	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 276	
tgggagtggg ttgcaaaaga	20
<210> 277	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 277	
gagtgggttg craaagwagt	20
<210> 278	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 278	
gackggggtg aagtcgtwac	20

[0071]

<210> 279	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 279	
cacaccatrg gaktgggktr	20
<210> 280	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 280	
tmgtaacaag gtaaccgtag	20
<210> 281	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 281	
tagcttaacc ttcgggaggg	20
<210> 282	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 282	
rccactttrt gattcatgac	20

[0072]

<210> 283	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 283	
ccatgggagt gggttgcaaw	20
<210> 284	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 284	
gagwgggttg caaaagaagt	20
<210> 285	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 285	
cccgtcacac catggsagt	20
<210> 286	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 286	
gggtgaagtc gtaacaaggt	20

[0073]

<210> 287	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 287	
aagaagtagg tagcttwacc	20
<210> 288	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 288	
camcatggga gtgrgtygca	20
<210> 289	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 289	
aagtaggtag cttaacette	20
<210> 290	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 290	
acaccatggg agtgggttgc	20

[0074]

〈210〉 291	
〈211〉 20	
〈212〉 DNA	
〈213〉 人工序列	
〈220〉	
〈223〉 人工序列的描述：合成引物	
〈400〉 291	
ggagtgggtt gcaaaagaag	20
〈210〉 292	
〈211〉 20	
〈212〉 DNA	
〈213〉 人工序列	
〈220〉	
〈223〉 人工序列的描述：合成引物	
〈400〉 292	
sgaggcgst taccactttg	20
〈210〉 293	
〈211〉 20	
〈212〉 DNA	
〈213〉 人工序列	
〈220〉	
〈223〉 人工序列的描述：合成引物	
〈400〉 293	
atgggagtsg gttgcaaaag	20
〈210〉 294	
〈211〉 20	
〈212〉 DNA	
〈213〉 人工序列	
〈220〉	
〈223〉 人工序列的描述：合成引物	
〈400〉 294	
gtaacaaggt aaccgtaggg	20

[0075]

<210> 295	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 295	
gattcatgac tggggtraag	20
<210> 296	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 296	
tgggttcra aagaagtagg	20
<210> 297	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 297	
acaaggtaac cgtaggggaa	20
<210> 298	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 298	
ccatgggagt gggttgcaa	20

[0076]

<210> 299	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 299	
gcittaaccitt cgggagggcg	20
<210> 300	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 300	
gaagtcrtaa caaggtrace	20
<210> 301	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 301	
ttwecacttt gtgattcatg	20
<210> 302	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 302	
ctttgtgaty catgactggg	20

[0077]

<210> 303	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 303	
catkactggg gtgaagtsgt	20
<210> 304	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 304	
tgigaytcac gactgggggtg	20
<210> 305	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 305	
agtcgtaaca aggtaaccgt	20
<210> 306	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 306	
tgattcatga ctggggtkaa	20

[0078]

<210> 307	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 307	
tgtgattcat gactkgggtg	20
<210> 308	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 308	
ccwckttgtg atwcatgact	20
<210> 309	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 309	
gtcacaccat gggagtgggw	20
<210> 310	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 310	
tagctkaacc ttcgggaggg	20

[0079]

<210> 311	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 311	
gcctaccact ttgtgattca	20
<210> 312	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 312	
ttgtgattca tgactggggt	20
<210> 313	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 313	
kttgcaaaag aagtaggtag	20
<210> 314	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 314	
waagaagtag gtaretyaac	20

[0080]

<210> 315	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 315	
taccactkts tgattcatga	20
<210> 316	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 316	
ccgtcacacs atgggagtgg	20
<210> 317	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 317	
gtaacaaggw aaycgtaggg	20
<210> 318	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 318	
rcaaggtaam cgtaggggaa	20

[0081]

<210> 319	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 319	
ggrgggcgct kascactttg	20
<210> 320	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 320	
ytcatgactg gggtaagtc	20
<210> 321	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 321	
ctterkgakg gsgcktacca	20
<210> 322	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 322	
taccaatttg trattcatga	20

[0082]

<210> 323	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 323	
gtasctwaac cttsgggagg	20
<210> 324	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 324	
ggggtgaagw cgtaacaagg	20
<210> 325	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 325	
aaaagragta ggtagcttaa	20
<210> 326	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 326	
attcatgact ggggtgaagt	20

[0083]

⟨210⟩ 327	
⟨211⟩ 20	
⟨212⟩ DNA	
⟨213⟩ 人工序列	
⟨220⟩	
⟨223⟩ 人工序列的描述：合成引物	
⟨400⟩ 327	
rgaagtaggt rgcttaacct	20
⟨210⟩ 328	
⟨211⟩ 20	
⟨212⟩ DNA	
⟨213⟩ 人工序列	
⟨220⟩	
⟨223⟩ 人工序列的描述：合成引物	
⟨400⟩ 328	
tagcttaacc ttcggsaggk	20
⟨210⟩ 329	
⟨211⟩ 20	
⟨212⟩ DNA	
⟨213⟩ 人工序列	
⟨220⟩	
⟨223⟩ 人工序列的描述：合成引物	
⟨400⟩ 329	
gactgggawg aagtcgtaac	20
⟨210⟩ 330	
⟨211⟩ 20	
⟨212⟩ DNA	
⟨213⟩ 人工序列	
⟨220⟩	
⟨223⟩ 人工序列的描述：合成引物	
⟨400⟩ 330	
cittaaccttm gggagggcgc	20

[0084]

<210> 331	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 331	
gactgggggtg aagtcgtaac	20
<210> 332	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 332	
gtaggtaget taaccttcgg	20
<210> 333	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 333	
gggegettac cmetttgtga	20
<210> 334	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 334	
aagtagrtag cttaacsttc	20

[0085]

<210> 335	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 335	
actgkgggtga wgtcgtaaca	20
<210> 336	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 336	
tgattcatga ctggggtgaa	20
<210> 337	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 337	
wlgcaaaaga astaggtagc	20
<210> 338	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 338	
acttttgtgat tcatgactgg	20

[0086]

<210> 339	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 339	
gttgcaaaag aagtaggtag	20
<210> 340	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 340	
gagggcgctt accactttgt	20
<210> 341	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 341	
gggmgtctac cactttgtga	20
<210> 342	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 342	
ttaaccttcg ggasggcget	20

[0087]

<210> 343	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 343	
tgactggggg gaagtcktaa	20
<210> 344	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 344	
tgrgtwgyaa magaagtagg	20
<210> 345	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 345	
gtaggtaget tracettcgg	20
<210> 346	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 346	
ggggtgaagt cgtaacaagg	20

[0088]

<210> 347	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 347	
gggttgcaaa agaagyaggt	20
<210> 348	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 348	
ttgtgattca kkactggrgy	20
<210> 349	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 349	
gcgcttacca ctttgygatt	20
<210> 350	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 350	
cittaaysttc gggasggcgc	20

[0089]

<210> 351	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 351	
atgggagtggttgcaaaag	20
<210> 352	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 352	
taacaaggtaaccgtagggg	20
<210> 353	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 353	
gtcgtaacaa ggyaaccgta	20
<210> 354	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 354	
aagaagtaggtagcttaasc	20

[0090]

<210> 355	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 355	
cacaccatgg gagtgggttg	20
<210> 356	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 356	
cgtcacacca tgggagtggg	20
<210> 357	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 357	
ttcatgacyg gggtaagtc	20
<210> 358	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 358	
agcttawccy tcgggagggs	20

[0091]

<210> 359	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 359	
ggtagcttar ccttcgggag	20
<210> 360	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 360	
gggttgcaaa agaagtaggt	20
<210> 361	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 361	
tcatgactgg ggtgaagtcg	20
<210> 362	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 362	
taaccttcgg gagggcgmtt	20

[0092]

<210> 363	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 363	
wtsggagtg gytgcaaaag	20
<210> 364	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 364	
ccgtcacacc atgggagtgk	20
<210> 365	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 365	
gsgeccctccm gaagrttaag	20
<210> 366	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 366	
acttcacycc agtcatgaak	20

[0093]

<210> 367	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 367	
ccgaaggta agctacctac	20
<210> 368	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 368	
acwaagtggc aagcgccccc	20
<210> 369	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 369	
caaastgawa agcgccctcc	20
<210> 370	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 370	
cttggtacga cttcacccca	20

[0094]

<210> 371	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 371	
wttgcaaccc actcccatgg	20
<210> 372	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 372	
ggtaagcgcc ctcccgagg	20
<210> 373	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 373	
actcccatgg tgtgacgggc	20
<210> 374	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 374	
cttcaccca gtcatgaatc	20

[0095]

<210> 375	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 375	
ctacctacttt cttttgcacmc	20
<210> 376	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 376	
saatcwcaaa gtggkaagcg	20
<210> 377	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 377	
acctacytct ttgcaaccc	20
<210> 378	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 378	
cccctacggt taycttggtta	20

[0096]

<210> 379	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 379	
gtggtaagcg ccytccckaa	20
<210> 380	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 380	
ttctwtitgea acccwctccc	20
<210> 381	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 381	
ccgraggtta agetacctac	20
<210> 382	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 382	
ccctccgaa ggttaagta	20

[0097]

⟨210⟩ 383	
⟨211⟩ 20	
⟨212⟩ DNA	
⟨213⟩ 人工序列	
⟨220⟩	
⟨223⟩ 人工序列的描述：合成引物	
⟨400⟩ 383	
ectacttcctt ttgcaaccya	20
⟨210⟩ 384	
⟨211⟩ 20	
⟨212⟩ DNA	
⟨213⟩ 人工序列	
⟨220⟩	
⟨223⟩ 人工序列的描述：合成引物	
⟨400⟩ 384	
egaaggtaa gctacctact	20
⟨210⟩ 385	
⟨211⟩ 20	
⟨212⟩ DNA	
⟨213⟩ 人工序列	
⟨220⟩	
⟨223⟩ 人工序列的描述：合成引物	
⟨400⟩ 385	
rtgaatcaca aagtggtaag	20
⟨210⟩ 386	
⟨211⟩ 20	
⟨212⟩ DNA	
⟨213⟩ 人工序列	
⟨220⟩	
⟨223⟩ 人工序列的描述：合成引物	
⟨400⟩ 386	
ctcccgaagg ttaagctacc	20

[0098]

<210> 387	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 387	
tacgacttca ccccagtcac	20
<210> 388	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 388	
tacgggtacc ttgttacgac	20
<210> 389	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 389	
ctacktccttt tgcaamecac	20
<210> 390	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 390	
gctacctact tcttttscam	20

[0099]

<210> 391	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 391	
gtaagcgcmc tcccgaaggt	20
<210> 392	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 392	
aagcgcmctc ccgaaggta	20
<210> 393	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 393	
actcccatgg tgtgacsggc	20
<210> 394	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 394	
tgtttacgac ytcwcccag	20

[0100]

<210> 395	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 395	
aatcacaaag ttgtaagcgy	20
<210> 396	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 396	
tsacaaagtg gtaagcgccc	20
<210> 397	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 397	
cagtcatgaa tcacaaagtg	20
<210> 398	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 398	
tttkcaaccc actcscatgg	20

[0101]

<210> 399	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 399	
catkaatcac aaagtggtaa	20
<210> 400	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 400	
aaggttaagc tacctacytc	20
<210> 401	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 401	
ttcaccccag teatgaatca	20
<210> 402	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 402	
ggttaagcta cstacttctt	20

[0102]

⟨210⟩ 403	
⟨211⟩ 20	
⟨212⟩ DNA	
⟨213⟩ 人工序列	
⟨220⟩	
⟨223⟩ 人工序列的描述: 合成引物	
⟨400⟩ 403	
caaccwctc ccaiggtgtg	20
⟨210⟩ 404	
⟨211⟩ 20	
⟨212⟩ DNA	
⟨213⟩ 人工序列	
⟨220⟩	
⟨223⟩ 人工序列的描述: 合成引物	
⟨400⟩ 404	
acctacttct ttgcaaccc	20
⟨210⟩ 405	
⟨211⟩ 20	
⟨212⟩ DNA	
⟨213⟩ 人工序列	
⟨220⟩	
⟨223⟩ 人工序列的描述: 合成引物	
⟨400⟩ 405	
acggttacct tgttacgact	20
⟨210⟩ 406	
⟨211⟩ 20	
⟨212⟩ DNA	
⟨213⟩ 人工序列	
⟨220⟩	
⟨223⟩ 人工序列的描述: 合成引物	
⟨400⟩ 406	
taagegcct cccgaaggtt	20

[0103]

<210> 407	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 407	
tcaccccagt catgaatcac	20
<210> 408	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 408	
gtaagcgccc tcccgaaggt	20
<210> 409	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 409	
acsacttcac cccagtcatg	20
<210> 410	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 410	
caacccactc ccatggtgtg	20

[0104]

<210> 411	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 411	
agtcatgaat cacaaastgg	20
<210> 412	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 412	
ttaccttggt wgcacttcac	20
<210> 413	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 413	
gttacgamtt caccceagtc	20
<210> 414	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 414	
actccmatgg tgtsacgggc	20

[0105]

<210> 415	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 415	
tcaccscagt catgaatcac	20
<210> 416	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 416	
gsaaccaact cccatggtgy	20
<210> 417	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 417	
rttacgaatt cacccagtc	20
<210> 418	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 418	
gtcatgaatc acaaagtgkt	20

[0106]

<210> 419	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 419	
tcacaaagtg gtaagcgccc	20
<210> 420	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 420	
cttttgcaay ccactcccat	20
<210> 421	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 421	
tccegaargt taagctacct	20
<210> 422	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 422	
catgaaycac aaagtggtaa	20

[0107]

<210> 423	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 423	
ccccctacggt tacccttgkta	20
<210> 424	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 424	
ctacctmctt cttttgcaac	20
<210> 425	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 425	
ttttgcracc caetccertg	20
<210> 426	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 426	
tcatgaatca caaagtggtw	20

[0108]

<210> 427	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 427	
cacaaagtgk taagcgccct	20
<210> 428	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 428	
aaggytaagc tayctacttc	20
<210> 429	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 429	
cttttrcaac ccactcccat	20
<210> 430	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 430	
ttttgcaasc cactcccatg	20

[0109]

<210> 431	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 431	
ctacttccttt tgsaacccac	20
<210> 432	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 432	
ytcacmccag tcatgaatca	20
<210> 433	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 433	
acgacttcac cccagtcatg	20
<210> 434	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 434	
aagcgccctc ccgaaggtta	20

[0110]

<210> 435		
<211> 20		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述：合成引物		
<400> 435		
gcaacccact cccatgggtgt		20
<210> 436		
<211> 20		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述：合成引物		
<400> 436		
cctactttctt wtscaaccca		20
<210> 437		
<211> 20		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述：合成引物		
<400> 437		
agtggtaage gccmtcccga		20
<210> 438		
<211> 20		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述：合成引物		
<400> 438		
cscagtcats aakcacaag		20

[0111]

<210> 439	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 439	
crtgaatcam aaagtggtaa	20
<210> 440	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 440	
gtcatgaatc acamagtgg	20
<210> 441	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 441	
rgetacctac ttettttgc	20
<210> 442	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 442	
ttaagetacc tacttctttt	20

[0112]

<210> 443	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 443	
cagtcrtgam tcacaaagkg	20
<210> 444	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 444	
tcttttgcraccactcccr	20
<210> 445	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 445	
gtaagcgccsc tcccgaaggt	20
<210> 446	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 446	
ggttaagsta cctacttctt	20

[0113]

<210> 447	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 447	
cccctamggt taccittttr	20
<210> 448	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 448	
tgttacgaet tcacccakt	20
<210> 449	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 449	
taagcwacct acttcttttg	20
<210> 450	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 450	
cttcttttgc aaccactcc	20

[0114]

<210> 451	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 451	
gaaggttaag ctacctactt	20
<210> 452	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 452	
taccttgta cgacttcacy	20
<210> 453	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 453	
tccectacgg ttaccttggt	20
<210> 454	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 454	
gttacewtgt tacgacttca	20

[0115]

<210> 455	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 455	
cactyccatg gtgtgacggg	20
<210> 456	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 456	
tcacaaastg gtaagcgccc	20
<210> 457	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 457	
ccctacggtt accttggtac	20
<210> 458	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 458	
tcccctacgg ttamcttggt	20

[0116]

<210> 459	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 459	
ccctcccgaaggktaagcta	20
<210> 460	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 460	
cctcccgaaggttaagctac	20
<210> 461	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 461	
gtaagcscctccgaaggt	20
<210> 462	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 462	
ctaagcgyacacgggtgatg	20

[0117]

<210> 463	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 463	
tcggttaagggt gatatgaacc	20
<210> 464	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 464	
ccctggsagt cagaggcgat	20
<210> 465	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 465	
atgaaccggtt ataaccggcg	20
<210> 466	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 466	
cagtcagagg cgatgaagga	20

[0118]

<210> 467	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 467	
cygttataac cggsgatttc	20
<210> 468	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 468	
agcgacwaag cgtacacggt	20
<210> 469	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 469	
ycagaggcga tgaaggacgt	20
<210> 470	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 470	
taatcygcga taagcgctcg	20

[0119]

<210> 471	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 471	
tgakatgaac cgttataacc	20
<210> 472	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 472	
cacggtkkat gccctggcag	20
<210> 473	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 473	
gcgtacacgg tggatgccct	20
<210> 474	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 474	
taagcgtcgg waagtgata	20

[0120]

<210> 475	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 475	
ywcacggtgg atgccctggc	20
<210> 476	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 476	
ggcagtcaga ggcgatgaag	20
<210> 477	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 477	
gtcggtaagg tgatatgawc	20
<210> 478	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 478	
aggtgataig aaccgttatr	20

[0121]

<210> 479	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 479	
wggcagtcag aggcgatraa	20
<210> 480	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 480	
cggtggatgc cctggcagtc	20
<210> 481	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 481	
ttataaccgg cgatttcyga	20
<210> 482	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 482	
gcgtcggtaa ggtgatatga	20

[0122]

<210> 483	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 483	
accggtataa ccggcgattt	20
<210> 484	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 484	
tmatctgcga taagcgtcgg	20
<210> 485	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 485	
gcgtacacgg tggtrigccct	20
<210> 486	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 486	
tcagaggcga tgaaggacgt	20

[0123]

<210> 487	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 487	
taagcggtcgg taargtkata	20
<210> 488	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 488	
atatgaaccg ttataaccgg	20
<210> 489	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 489	
tatarccggc gatttccgaa	20
<210> 490	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 490	
tataaccggc gatttccgaa	20

[0124]

<210> 491	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 491	
taargtgata tgaaccgkta	20
<210> 492	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 492	
tgccctggca gtcagaggcg	20
<210> 493	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 493	
tmaggtgata tsaaccrtta	20
<210> 494	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 494	
gttargcgac taagcgtaca	20

[0125]

<210> 495	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 495	
tatgraccgt tataaccgrc	20
<210> 496	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 496	
cagtcagagg cgrtgaagsa	20
<210> 497	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 497	
cagagcgat gaaggacgtg	20
<210> 498	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 498	
atgccctggc agtcasaggc	20

[0126]

<210> 499	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 499	
atctgcgata agcgtcggta	20
<210> 500	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 500	
aggacgtget aatctcgat	20
<210> 501	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 501	
tctgcgataa gygtcggtaa	20
<210> 502	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 502	
cgactaager tacacgttg	20

[0127]

<210> 503	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 503	
ggcagtcaka ggsgawgaag	20
<210> 504	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 504	
cgactaageg twcacggtgg	20
<210> 505	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 505	
taaggtgaka tgaaccgtka	20
<210> 506	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 506	
ccctggcagt cagaggcgat	20

[0128]

<210> 507	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 507	
ggtaakgtga katgaaccgt	20
<210> 508	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 508	
ttataaccgg cgatttcgr	20
<210> 509	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 509	
gaaccgttat aaccggcgrt	20
<210> 510	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 510	
gtgctaattct gcgataageg	20

[0129]

<210> 511	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 511	
cacggtggat gccctggcag	20
<210> 512	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 512	
cgactaageg tacrcgstgg	20
<210> 513	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 513	
acggyggatg cmetggcagt	20
<210> 514	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 514	
atgaaggacg tgctamycg	20

[0130]

<210> 515	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 515	
aagygtacac ggtggatgcc	20
<210> 516	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 516	
tgaaggacgt gctaattctgc	20
<210> 517	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 517	
rttaagcgac tmacgtaca	20
<210> 518	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 518	
gtgatatgaa ccgttataac	20

[0131]

<210> 519	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 519	
agcgactaar cgtacacggt	20
<210> 520	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 520	
aaccgttata accggcgatt	20
<210> 521	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 521	
gtacacggtg gatgccctgg	20
<210> 522	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 522	
ggttaagcsa ctaagcgtac	20

[0132]

<210> 523	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 523	
tgcgataagc gtcggtaagg	20
<210> 524	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 524	
aaggacgtkc taatctgcga	20
<210> 525	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 525	
gatgccctgg magtcakagg	20
<210> 526	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 526	
atgaaggacg tgcyaatctg	20

[0133]

<210> 527		
<211> 20		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述：合成引物		
<400> 527		
atgccctggc agtcagaggc		20
<210> 528		
<211> 20		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述：合成引物		
<400> 528		
gtgatatsaa scgttataac		20
<210> 529		
<211> 20		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述：合成引物		
<400> 529		
ccgttayaac cggcgatttc		20
<210> 530		
<211> 20		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述：合成引物		
<400> 530		
gtgctaattct gcgataakcg		20

[0134]

<210> 531	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 531	
aagrwcg tgs taatctgcga	20
<210> 532	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 532	
aatctgcgat aagcgtcggt	20
<210> 533	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 533	
ygataagcgt cggtaaggtg	20
<210> 534	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 534	
gaaccgttat aaccggcgat	20

[0135]

<210> 535	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 535	
gataascgkc ggtaaggwga	20
<210> 536	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 536	
gytaatctgc gataagcgyc	20
<210> 537	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 537	
sgtcggtaag gtgatatgaa	20
<210> 538	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 538	
tgaaccgtta taaccggcga	20

[0136]

<210> 539	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 539	
gtgcyratct gcgataages	20
<210> 540	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 540	
ctgsgakaag cgtcggtaag	20
<210> 541	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 541	
tgcgataage gtcggtaarg	20
<210> 542	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 542	
tggcagtcag aggcgatgra	20

[0137]

<210> 543	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 543	
gatgaaggac gtgctaattct	20
<210> 544	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 544	
mngggcgatg aaggacgygc	20
<210> 545	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 545	
ctggcagtcg gaggcgatga	20
<210> 546	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 546	
tgaaggamgt gctaattctgm	20

[0138]

<210> 547		
<211> 20		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述：合成引物		
<400> 547		
gaggcgatga aggacgtgct		20
<210> 548		
<211> 20		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述：合成引物		
<400> 548		
ataagcgter gtaaggtgat		20
<210> 549		
<211> 20		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述：合成引物		
<400> 549		
ggatgccctg gcagtcagag		20
<210> 550		
<211> 20		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述：合成引物		
<400> 550		
ggtwaggtga tatgaacct		20

[0139]

<210> 551	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 551	
ttcatatcac yttaccsayg	20
<210> 552	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 552	
acgcttatcg sagattagca	20
<210> 553	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 553	
tagcagctcm ttcategcct	20
<210> 554	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 554	
accgaygctt atcgcagatt	20

[0140]

<210> 555	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 555	
ytcataacac cttaccsacg	20
<210> 556	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 556	
ccttcacgc ctcgactgc	20
<210> 557	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 557	
ccaccgtgta cgettagtcg	20
<210> 558	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 558	
cggttataac ggttcataac	20

[0141]

<210> 559	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 559	
ctgactgyca sggcatccac	20
<210> 560	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 560	
gcacgtcctt catgcctct	20
<210> 561	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 561	
gcsggttawa acggttcata	20
<210> 562	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 562	
acggttsatm tcaccttacc	20

[0142]

<210> 563	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 563	
ttataasggt tcatatcacc	20
<210> 564	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 564	
cggttcatat caccttmccg	20
<210> 565	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 565	
cttaccgacg cttatcgag	20
<210> 566	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 566	
gggcacrc cgtgtacgt	20

[0143]

<210> 567	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 567	
tagcaggtcc wtcacgcct	20
<210> 568	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 568	
cgtgtacgt twgtcgttw	20
<210> 569	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 569	
racggkcat atcaccttac	20
<210> 570	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 570	
cggttataac grttcatatc	20

[0144]

<210> 571	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 571	
ggttcatatc accttaccga	20
<210> 572	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 572	
ccctctgactg ccagggcatc	20
<210> 573	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 573	
ttcatatcac cttacygacg	20
<210> 574	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 574	
tctgackgcc aggrcatcca	20

[0145]

⟨210⟩ 575	
⟨211⟩ 20	
⟨212⟩ DNA	
⟨213⟩ 人工序列	
⟨220⟩	
⟨223⟩ 人工序列的描述: 合成 引物	
⟨400⟩ 575	
ccaccgtgta cgccttagycg	20
⟨210⟩ 576	
⟨211⟩ 20	
⟨212⟩ DNA	
⟨213⟩ 人工序列	
⟨220⟩	
⟨223⟩ 人工序列的描述: 合成 引物	
⟨400⟩ 576	
cgacgccttat cgcagattag	20
⟨210⟩ 577	
⟨211⟩ 20	
⟨212⟩ DNA	
⟨213⟩ 人工序列	
⟨220⟩	
⟨223⟩ 人工序列的描述: 合成 引物	
⟨400⟩ 577	
atcgccctcig actgccaggg	20
⟨210⟩ 578	
⟨211⟩ 20	
⟨212⟩ DNA	
⟨213⟩ 人工序列	
⟨220⟩	
⟨223⟩ 人工序列的描述: 合成 引物	
⟨400⟩ 578	
wgcaegtect tcategecte	20

[0146]

<210> 579	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 579	
aacggttsat atcaccttac	20
<210> 580	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 580	
catcgctct gmckgccagg	20
<210> 581	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 581	
ttaccgacgc ttatgcaga	20
<210> 582	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 582	
tcacgcctc wgactgccag	20

[0147]

<210> 583	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 583	
accttaccga cgcttatcgc	20
<210> 584	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 584	
gttcataatca ccttaccgam	20
<210> 585	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 585	
attagercgt ccttcategc	20
<210> 586	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 586	
cgtccttcac cgctcttgac	20

[0148]

<210> 587	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 587	
tcaccttacc gacgttatc	20
<210> 588	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 588	
ctctgactgc caggcatcc	20
<210> 589	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 589	
crgttataac ggttcatac	20
<210> 590	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 590	
tkccagggea tccaccgtgt	20

[0149]

<210> 591	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 591	
gactgccmagg gcatccames	20
<210> 592	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 592	
atatcacctt ascgacgcwt	20
<210> 593	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 593	
agggcatecca cmgtgtacgc	20
<210> 594	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 594	
gccagggcac ccaccggtga	20

[0150]

<210> 595	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 595	
gcagattagc acgtccttca	20
<210> 596	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 596	
gyttatcgea gattarcacg	20
<210> 597	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 597	
gcakattagc acgtccttca	20
<210> 598	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 598	
aacggttcat atcaccttac	20

[0151]

<210> 599	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 599	
kacgcttatc gcwgattagc	20
<210> 600	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 600	
ttacygacgc ttatcgaga	20
<210> 601	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 601	
cgcttatcgc agattagcac	20
<210> 602	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 602	
cgctcttcac cgmetctgac	20

[0152]

<210> 603	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 603	
twaccgacgc ttatcgaga	20
<210> 604	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 604	
gccggttata acggttcaya	20
<210> 605	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 605	
gcatmcaccg tgtaygstta	20
<210> 606	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 606	
cggmaatcgc cggttataac	20

[0153]

<210> 607	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 607	
ccgtgtacgc ttagkcgctt	20
<210> 608	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 608	
ktaccgacgc ttatcgaga	20
<210> 609	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 609	
cgtttatgcg agattmgcac	20
<210> 610	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 610	
acggttcata tcaccytacc	20

[0154]

<210> 611	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 611	
ccctctgwtg ccagggcatc	20
<210> 612	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 612	
gcttrtcgca gattagcacg	20
<210> 613	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 613	
ggcatccacc gtgtacgctt	20
<210> 614	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 614	
ggcatecacc stgtacgctt	20

[0155]

<210> 615	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 615	
tatsacctta ccgacgctta	20
<210> 616	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 616	
tmgcmgatta gcacgtsmtt	20
<210> 617	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 617	
tcgcagatta gcaygtcctt	20
<210> 618	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 618	
tatcayctta ccgaygctta	20

[0156]

<210> 619	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 619	
acgtccttca tcgcctctga	20
<210> 620	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 620	
gggcatccac cgtgtacgt	20
<210> 621	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 621	
acggttcata tcacctmcc	20
<210> 622	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 622	
agggcatcer ccgtgtacgc	20

[0157]

<210> 623	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 623	
catakmrcct trccgacset	20
<210> 624	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 624	
gacgcctatc gcakattagc	20
<210> 625	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 625	
tccttcateg cctctgactg	20
<210> 626	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 626	
gttcatacem ccttrecgac	20

[0158]

<210> 627	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 627	
tcggaatcg ccggtataa	20
<210> 628	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 628	
acgttatcg cagattagca	20
<210> 629	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 629	
gttcataca cttaccgac	20
<210> 630	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 630	
gycaggcat mmacmstgta	20

[0159]

<210> 631	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 631	
tcacyttacc gacsettakc	20
<210> 632	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 632	
tagcacgtcs ttcategcct	20
<210> 633	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 633	
tcgcctctga ckgccagggc	20
<210> 634	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 634	
gggcattcmc cgtgtacgt	20

[0160]

⟨210⟩ 635	
⟨211⟩ 20	
⟨212⟩ DNA	
⟨213⟩ 人工序列	
⟨220⟩	
⟨223⟩ 人工序列的描述: 合成引物	
⟨400⟩ 635	
ggttcrtatc acmttaccga	20
⟨210⟩ 636	
⟨211⟩ 20	
⟨212⟩ DNA	
⟨213⟩ 人工序列	
⟨220⟩	
⟨223⟩ 人工序列的描述: 合成引物	
⟨400⟩ 636	
atcgcagatt agcaegtcct	20
⟨210⟩ 637	
⟨211⟩ 20	
⟨212⟩ DNA	
⟨213⟩ 人工序列	
⟨220⟩	
⟨223⟩ 人工序列的描述: 合成引物	
⟨400⟩ 637	
tcgccggtta taackgttca	20
⟨210⟩ 638	
⟨211⟩ 20	
⟨212⟩ DNA	
⟨213⟩ 人工序列	
⟨220⟩	
⟨223⟩ 人工序列的描述: 合成引物	
⟨400⟩ 638	
agcaegtcct tcategcctc	20

[0161]

<210> 639	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 639	
gccttatcgca gattagcrrg	20
<210> 640	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 640	
tatcaccttw ccgacgetta	20
<210> 641	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 641	
cggttcatat caccctaccg	20
<210> 642	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述: 合成引物	
<400> 642	
atcgctctg rmtgcyaggg	20

[0162]

<210> 643 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 643 tcyaccgtgt acgcttagwc	20
<210> 644 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 644 tegcagatta gcaegtcctt	20
<210> 645 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列的描述：合成引物	
<400> 645 tscaccgtgt acgcttagtc	20

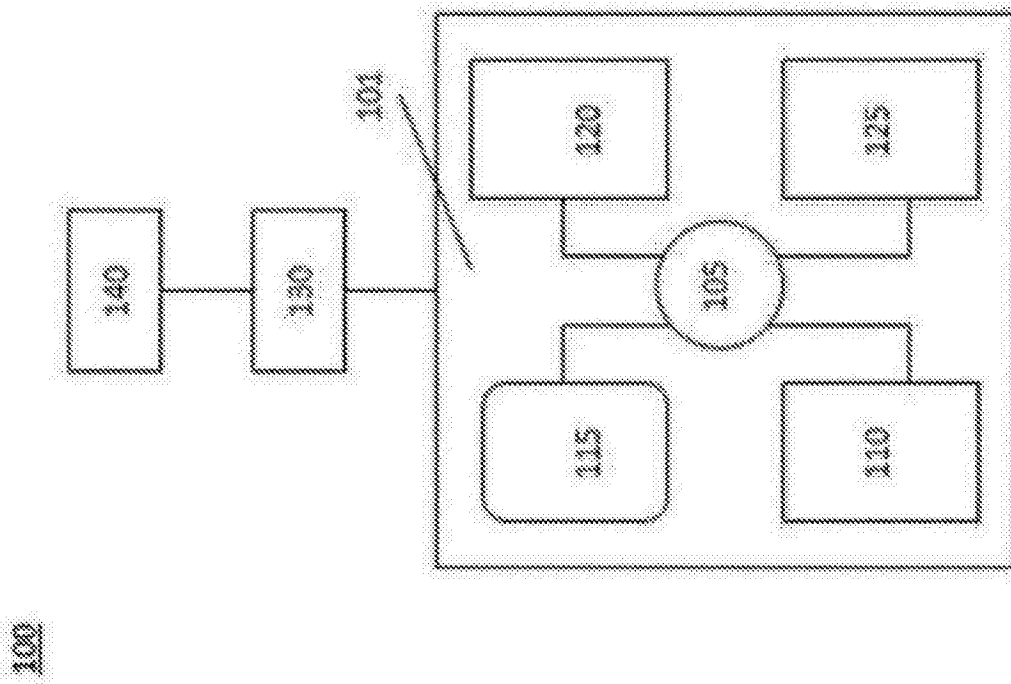


图 1

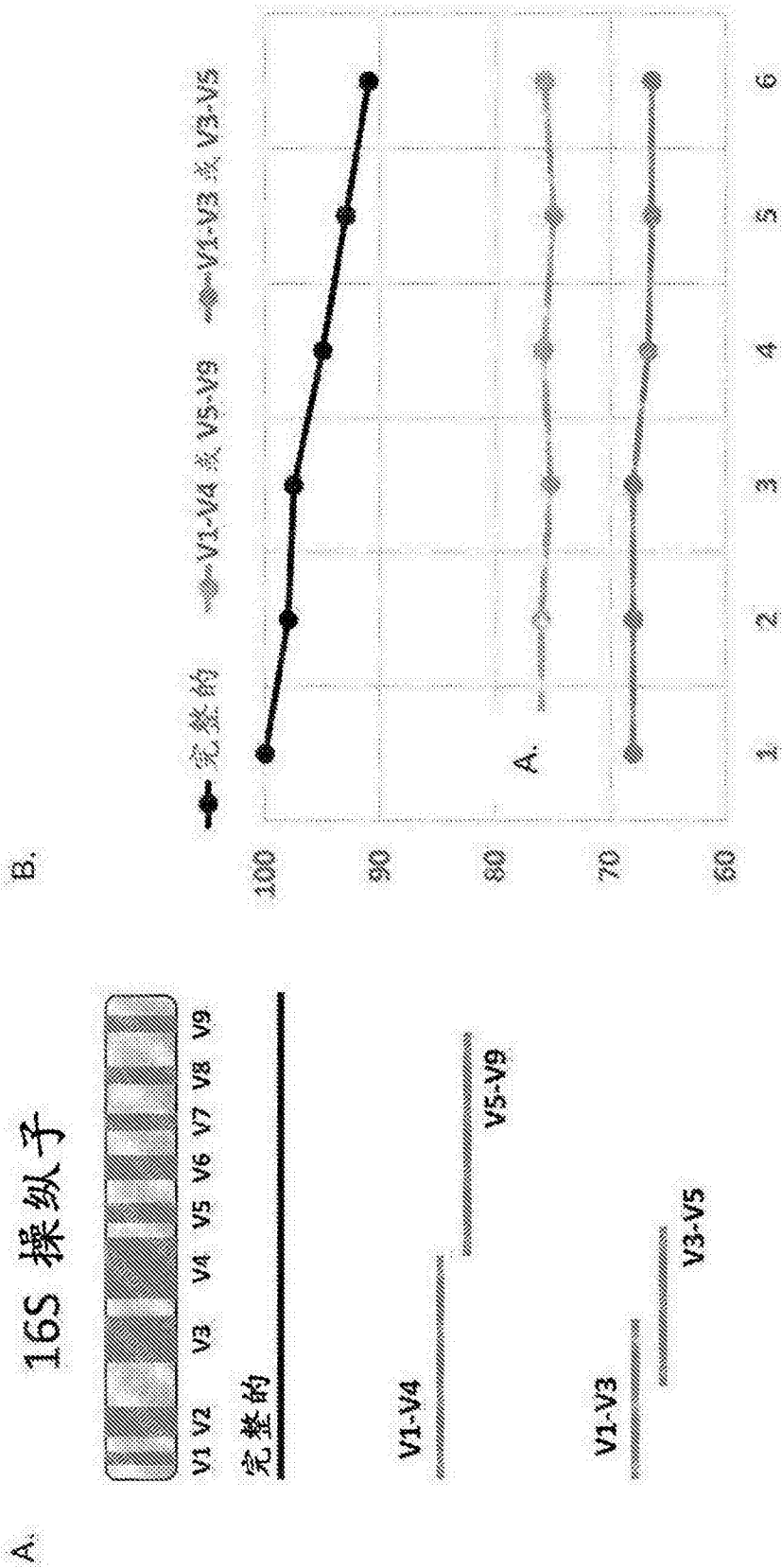


图 2

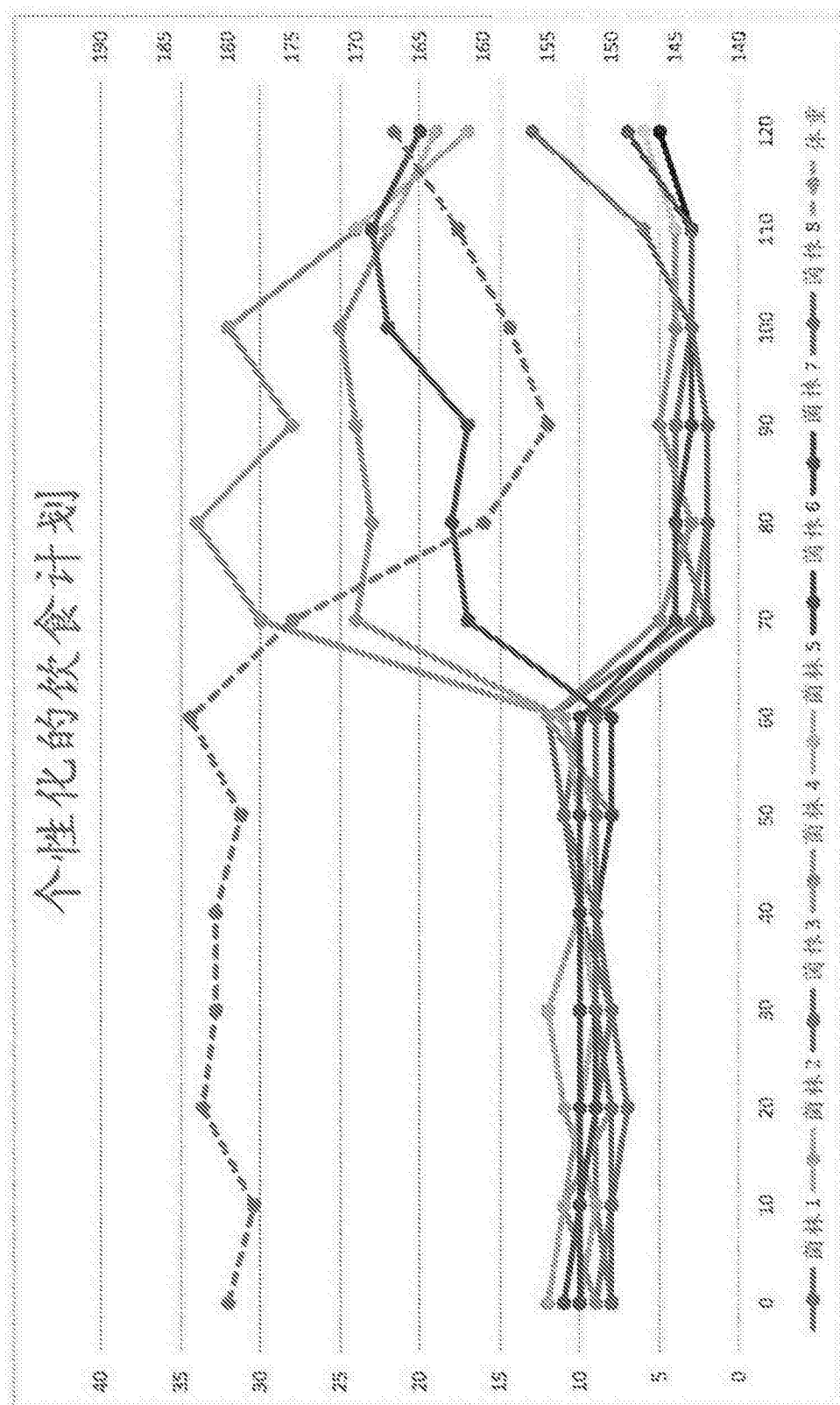


图 3

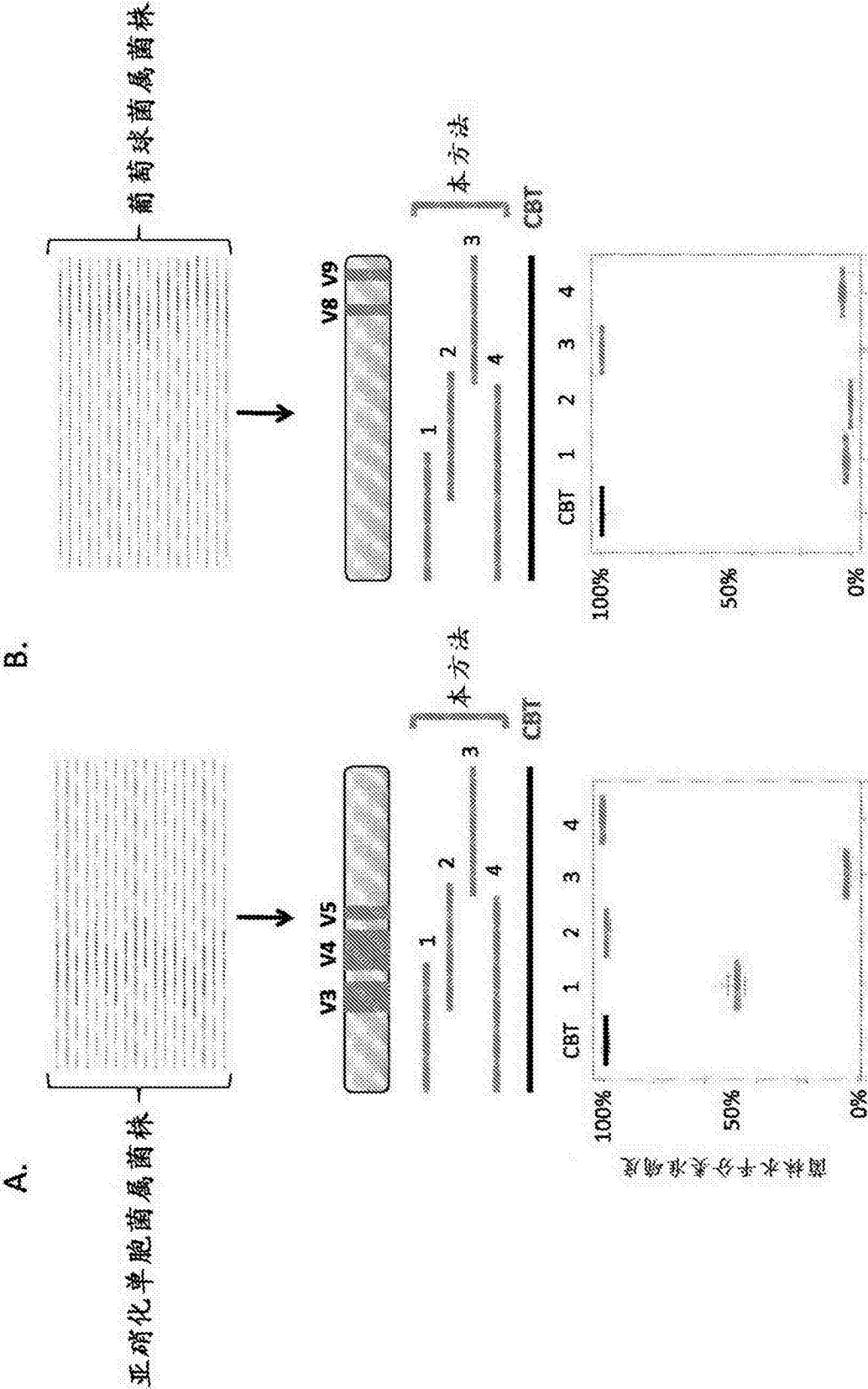


图 4

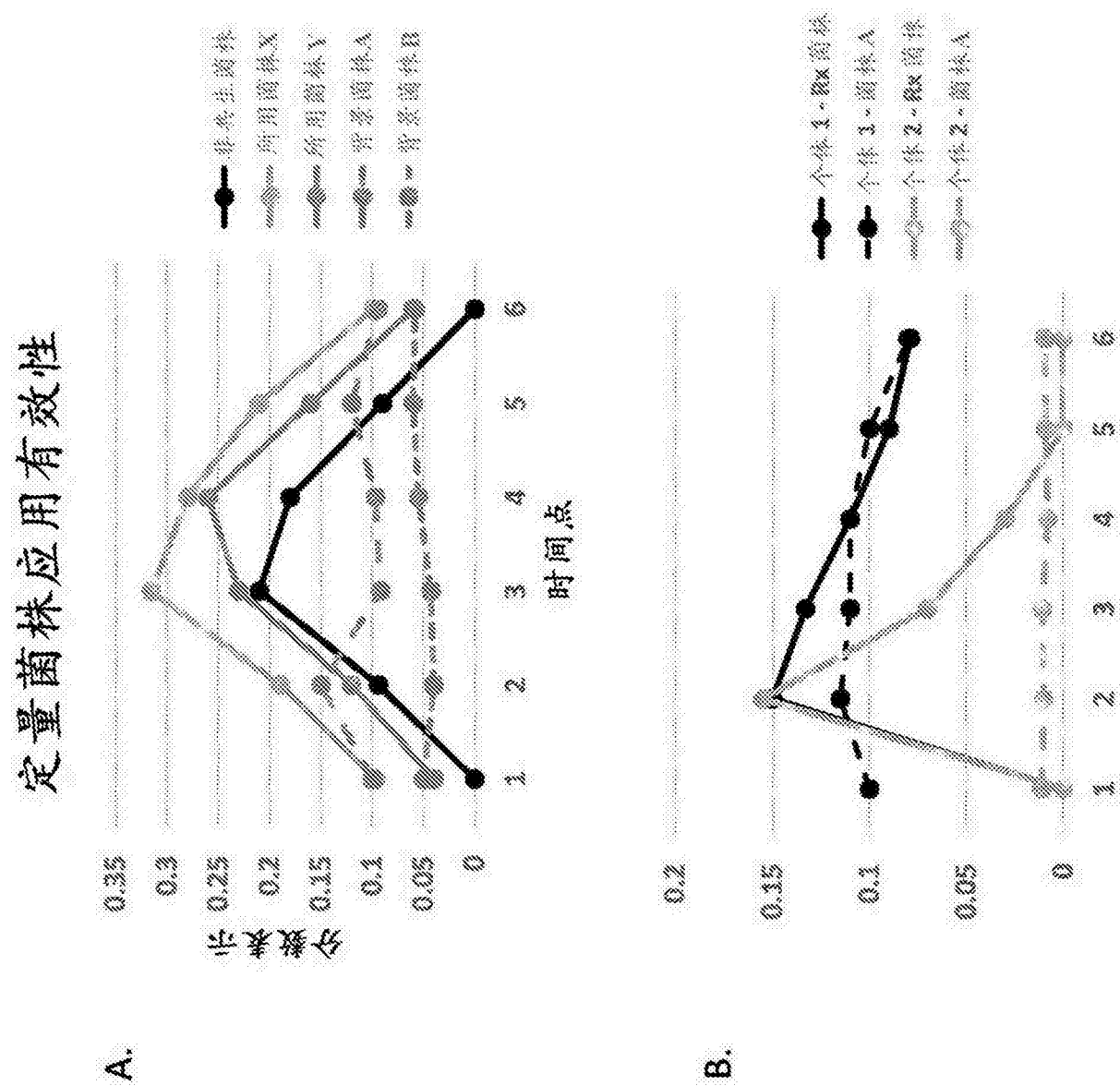
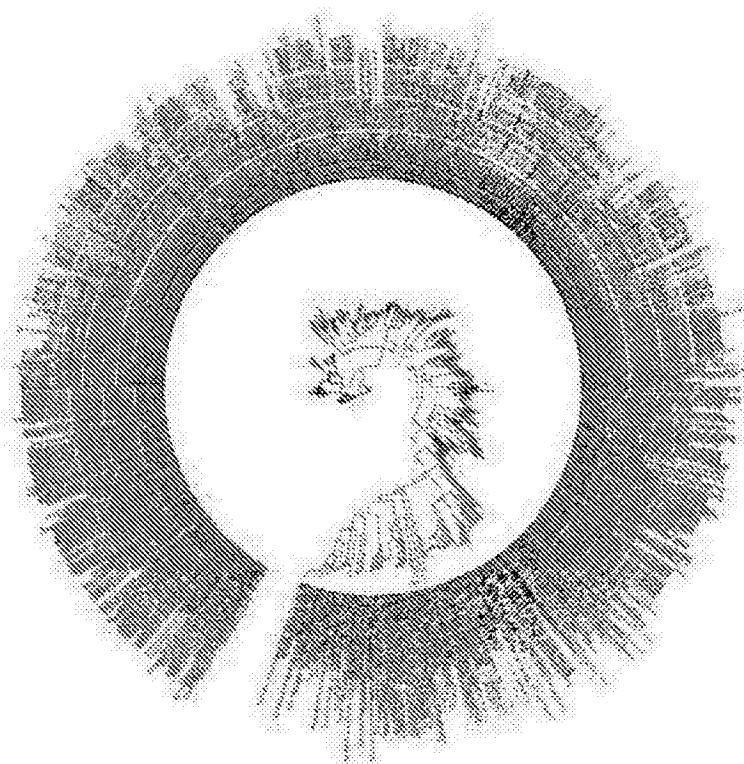


图 5

B. 菌林水平分辨率



A. 属水平分辨率

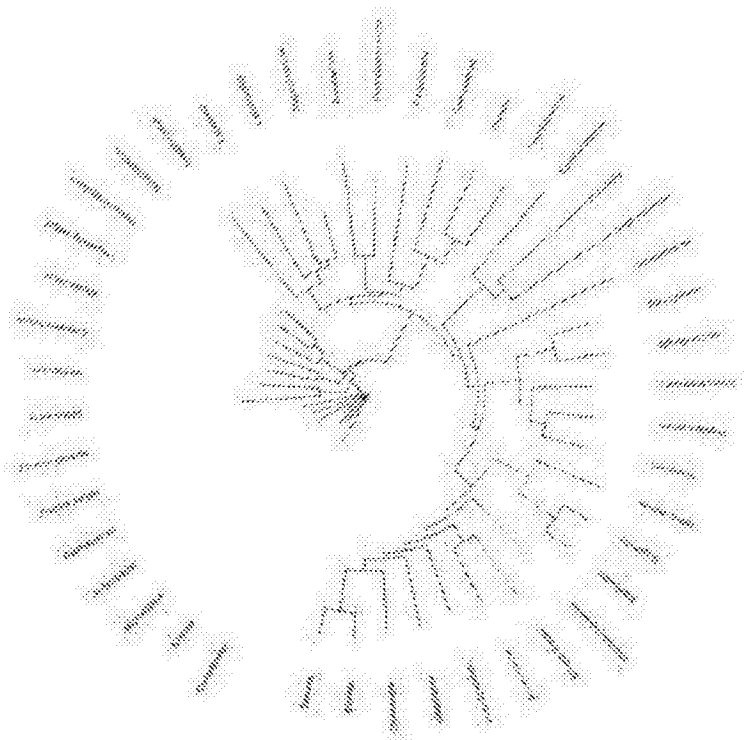


图 6

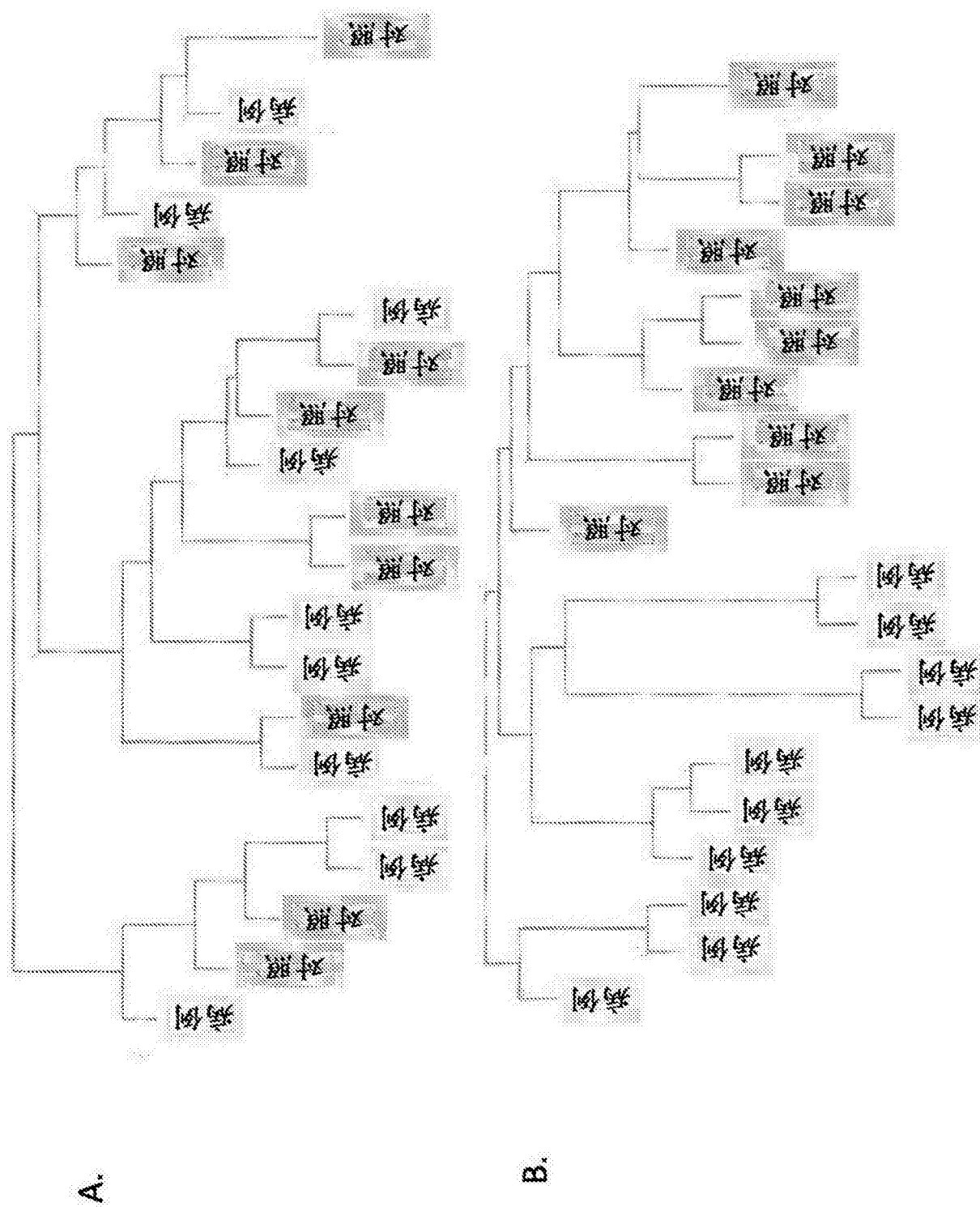


图 7

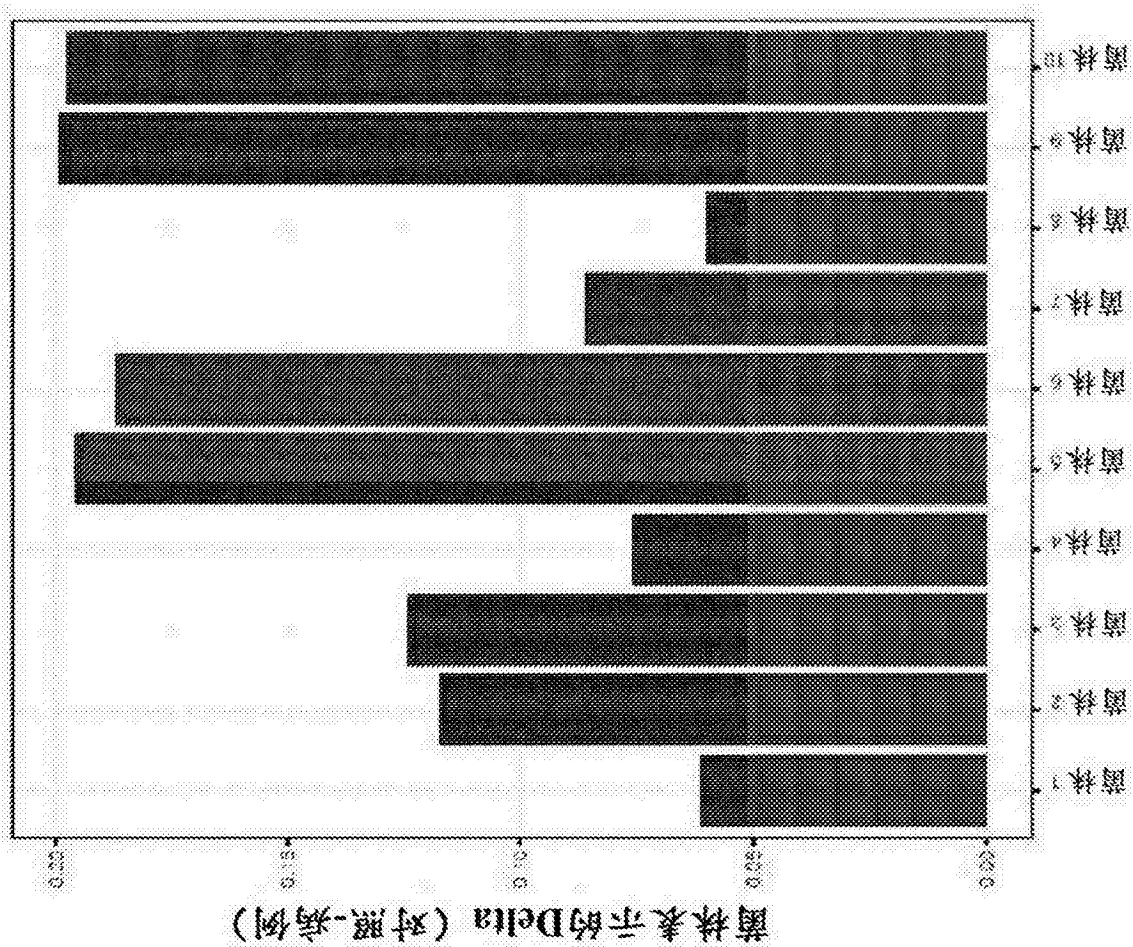


图 8