



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104968783 B

(45)授权公告日 2019.12.10

(21)申请号 201380053819.8

(74)专利代理机构 北京市万慧达律师事务所

11111

(22)申请日 2013.10.15

代理人 李春晅 代峰

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 104968783 A

(51)Int.Cl.

C12N 15/11(2006.01)

C12P 19/34(2006.01)

(43)申请公布日 2015.10.07

(56)对比文件

WO 2011/135396 A1,2011.11.03,

(30)优先权数据

61/714,132 2012.10.15 US

simon-sanchez javier et al.the

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2015.04.15

clinical and pathological pathological
phenotype of c9orf72 hexanucleotide
repeat expansions.《A Journal of
neurology》.2012,第135卷(第Pt3期),723-735.

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2013/065073 2013.10.15

donnelly christopher j.et

(87)PCT国际申请的公布数据

W02014/062691 EN 2014.04.24

al.development of c9orf72 ALS biomarkers

(73)专利权人 IONIS制药公司

and therapeutics.《annals of neurology》

地址 美国加利福尼亚州

.2012,第72卷(第16增刊期),S67-S68.

(72)发明人 F·C·贝内特 S·M··弗赖尔

审查员 靳春鹏

E·E·斯韦兹 F·里戈

权利要求书3页 说明书53页

序列表129页

(54)发明名称

用于调节C90RF72表达的组合物

(57)摘要

本文公开了用C90RF72特异性抑制剂减少动物体内C90RF72mRNA和蛋白质的表达的组合物和方法。所述方法可用于治疗、预防或改善有需要的个体的神经退化性疾病。所述C90RF72特异性抑制剂包括反义化合物。可以通过施用C90RF72特异性抑制剂进行治疗、预防及改善的神经退化性疾病的实例包括肌萎缩侧索硬化(ALS)、额颞叶痴呆(FTD)、皮质基底变性综合征(CBD)、非典型性帕金森样综合征及橄榄体脑桥小脑退化(OPCD)。

1. 一种化合物,其包含由20至24个相连的核苷组成的修饰的寡核苷酸,且所述修饰的寡核苷酸包括与SEQ ID NO:2的核碱基14753-14772 100%互补的至少20个连续的核碱基的核碱基序列。
2. 如权利要求1所述的化合物,其中所述寡核苷酸由20个相连的核苷组成。
3. 如权利要求1所述的化合物,其中所述修饰的寡核苷酸是单链寡核苷酸。
4. 如权利要求3所述的化合物,其中所述修饰的单链寡核苷酸是间隙聚体。
5. 如权利要求1所述的化合物,其中所述修饰的寡核苷酸的至少一个核苷间键是修饰的核苷间键。
6. 如权利要求5所述的化合物,其中所述修饰的寡核苷酸的每个核苷间键都是修饰的核苷间键。
7. 如权利要求5所述的化合物,其中所述修饰的核苷间键是硫代磷酸酯核苷间键。
8. 如权利要求5所述的化合物,其中所述修饰的寡核苷酸的至少一个核苷间键是硫代磷酸酯核苷间键。
9. 如权利要求1所述的化合物,其中所述修饰的寡核苷酸的至少一个核碱基是修饰的核碱基。
10. 如权利要求9所述的化合物,其中所述修饰的核碱基是5'-甲基胞嘧啶。
11. 如权利要求1所述的化合物,其中所述修饰的寡核苷酸的至少一个核苷包含修饰的糖。
12. 如权利要求11所述的化合物,其中所述修饰的寡核苷酸的每个核苷包含修饰的糖。
13. 如权利要求11所述的化合物,其中所述修饰的糖是双环糖。
14. 如权利要求13所述的化合物,其中所述双环糖在所述糖的4' 和2' 位间包含化学桥,其中所述化学桥选自4' -CH(R)-0-2' 和4' -(CH₂)₂-0-2' ,其中R独立的是H、C₁-C₆烷基或C₁-C₆烷氧基。
15. 如权利要求14所述的化合物,其中所述化学桥是4' -CH(R)-0-2' 且其中R是甲基。
16. 如权利要求14所述的化合物,其中所述化学桥是4' -CH(R)-0-2' 且其中R是H。
17. 如权利要求14所述的化合物,其中所述化学桥是4' -CH(R)-0-2' 且其中R是-CH₂-0-CH₃。
18. 如权利要求11所述的化合物,其中所述修饰的糖包含2' -0-甲氧基乙基或2' -0-甲基基团。
19. 如权利要求1所述的化合物,其中所述修饰的寡核苷酸的至少一个核苷包含糖替代物。
20. 如权利要求19所述的化合物,其中所述糖替代物是吗啉代或肽核酸。
21. 一种缀合的反义化合物,其包含如权利要求1-20中任一项所述的化合物。
22. 如权利要求1-20中任一项所述的化合物,其由所述修饰的寡核苷酸组成。
23. 一种组合物,其包含如权利要求1-20和22中任一项所述的化合物和药学上可接受的载体或稀释剂。
24. 如权利要求23所述的组合物,其中所述药学上可接受的载体是磷酸盐缓冲生理盐水。
25. 一种组合物,其包含如权利要求21所述的缀合的反义化合物和药学上可接受的载

体或稀释剂。

26. 如权利要求25所述的组合物,其中所述药学上可接受的载体是磷酸盐缓冲生理盐水。

27. 如权利要求23所述的组合物,其中所述化合物的修饰的寡核苷酸是盐。

28. 如权利要求27所述的组合物,其中所述盐是钠盐。

29. 如权利要求25所述的组合物,其中所述化合物的修饰的寡核苷酸是盐。

30. 如权利要求29所述的组合物,其中所述盐是钠盐。

31. 一种修饰的寡核苷酸,其由20至24个相连的核苷组成且具有包括SEQ ID NO:115或251的序列的至少20个连续的核碱基的核碱基序列。

32. 如权利要求31所述的修饰的寡核苷酸,其中所述修饰的寡核苷酸是单链寡核苷酸。

33. 如权利要求32所述的修饰的寡核苷酸,其中所述单链寡核苷酸是间隙聚体。

34. 如权利要求31所述的修饰的寡核苷酸,其中所述修饰的寡核苷酸的至少一个核苷间键是修饰的核苷间键。

35. 如权利要求34所述的修饰的寡核苷酸,其中所述修饰的寡核苷酸的每个核苷间键是修饰的核苷间键。

36. 如权利要求34所述的修饰的寡核苷酸,其中所述修饰的核苷间键是硫代磷酸酯核苷间键。

37. 如权利要求34所述的修饰的寡核苷酸,其中所述修饰的寡核苷酸的至少一个核苷间键是硫代磷酸酯核苷间键。

38. 如权利要求31所述的修饰的寡核苷酸,其中所述修饰的寡核苷酸的至少一个核碱基是修饰的核碱基。

39. 如权利要求38所述的修饰的寡核苷酸,其中所述修饰的核碱基是5-甲基胞嘧啶。

40. 如权利要求31所述的修饰的寡核苷酸,其中所述修饰的寡核苷酸的至少一个核苷包含修饰的糖。

41. 如权利要求40所述的修饰的寡核苷酸,其中所述修饰的寡核苷酸的每个核苷包含修饰的糖。

42. 如权利要求40所述的修饰的寡核苷酸,其中所述修饰的糖是双环糖。

43. 如权利要求42所述的修饰的寡核苷酸,其中所述双环糖在所述糖的4' 和2' 位间包含化学桥,其中所述化学桥选自4' -CH(R)-0-2' 和4' -(CH₂)₂-0-2' ,其中R独立的是H、C₁-C₆烷基或C₁-C₆烷氧基。

44. 如权利要求43所述的修饰的寡核苷酸,其中所述化学桥是4' -CH(R)-0-2' 且其中R是甲基。

45. 如权利要求43所述的修饰的寡核苷酸,其中所述化学桥是4' -CH(R)-0-2' 且其中R是H。

46. 如权利要求43所述的修饰的寡核苷酸,其中所述化学桥是4' -CH(R)-0-2' 且其中R是-CH₂-0-CH₃。

47. 如权利要求40所述的修饰的寡核苷酸,其中所述修饰的糖包含2' -0-甲氧基乙基或2' -0-甲基基团。

48. 如权利要求31所述的修饰的寡核苷酸,其中所述修饰的寡核苷酸的至少一个核苷

包含糖替代物。

49. 如权利要求48所述的修饰的寡核苷酸,其中所述糖替代物是吗啉代或肽核酸。

50. 一种组合物,其包含如权利要求31-49中任一项所述的修饰的寡核苷酸和药学上可接受的载体或稀释剂。

51. 如权利要求50所述的组合物,其中所述药学上可接受的载体是磷酸盐缓冲生理盐水。

52. 如权利要求50所述的组合物,其中所述化合物的修饰的寡核苷酸是盐。

53. 如权利要求52所述的组合物,其中所述盐是钠盐。

用于调节C90RF72表达的组合物

[0001] 序列表

[0002] 本申请是与电子格式的序列表一起提交。序列表是以题为BIOL0211WOSEQ.txt的文件提供,该文件于2013年10月14日创建,大小是184Kb。该电子格式的序列表中的信息是通过引用的方式整体并入本文中。

[0003] 领域

[0004] 本发明提供了用于减少动物体内C90RF72mRNA和蛋白质的表达的组合物和方法。这些方法可用于治疗、预防或改善神经退化性疾病,包括肌萎缩侧索硬化(ALS)、额颞叶痴呆(FTD)、皮质基底变性综合征(CBD)、非典型性帕金森样综合征及橄榄体脑桥小脑退化(OPCD)。

[0005] 背景

[0006] 肌萎缩侧索硬化(ALS)是一种致死性神经退化性疾病,临床特征是进行性麻痹,从而因呼吸衰竭而导致死亡,此典型地在症状发作的两年到三年内发生(Rowland和Shneider,N.Engl.J.Med.,2001,344,1688-1700)。ALS是西方国家第三大最常见的神经退化性疾病(Hirtz等人,Neurology,2007,68,326-337),并且目前尚无有效的疗法。约10%的病例本质上是家族性的,而大多数诊断患有该疾病的患者被归类为散发的,因为他们看来是在群体中随机发生的(Chio等人,Neurology,2008,70,533-537)。基于临床、遗传和流行病学数据,人们逐渐认识到,ALS和额颞叶痴呆(FTD代表了疾病的重叠连续过程,在病理学上以整个中枢神经系统中TDP-43阳性包涵体的存在为特征(Li11o和Hodges,J.Clin.Neurosci.,2009,16,1131-1135;Neumann等人,Science,2006,314,130-133))。

[0007] 截至目前,已经发现多个基因会引起典型家族性ALS,例如,SOD1、TARDBP、FUS、OPTN及VCP(Johnson等人,Neuron,2010,68,857-864;Kwiatkowski等人,Science,2009,323,1205-1208;Maruyama等人,Nature,2010,465,223-226;Rosen等人,Nature,1993,362,59-62;Sreedharan等人,Science,2008,319,1668-1672;Vance等人,Brain,2009,129,868-876)。近来,针对涉及多例ALS、FTD及ALS-FTD的家族的连锁分析表明,在第9号染色体的短臂上存在一个重要的疾病基因座(Boxer等人,J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry,2011,82,196-203;Morita等人,Neurology,2006,66,839-844;Pearson等人,J.Neurol.,2011,258,647-655;Vance等人,Brain,2006,129,868-876)。染色体9p21ALS-FTD基因座位突变会引起ALS的最主要常染色体显性基因中。引起ALS-FTD的突变是在C90RF72基因的第一个内含子中的一个较长的六核苷酸(GGGGCC)重复扩增中(Renton等人,Neuron,2011,72,257-268;DeJesus-Hernandez等人,Neuron,2011,72,245-256)。在大多数与这一区域相关的病例中都存在涵盖C90RF72基因的祖先单倍型(founder haplotype)(Renton等人,Neuron,2011,72,257-268)。在一组405位芬兰患者中,在染色体9p21上的这一基因座引起近半数的家族性ALS并且在所有ALS病例中占近四分之一(Laaksovirta等人,Lancet Neurol.,2010,9,978-985)。

[0008] 在与该区域相关的大多数病例中都存在涵盖C90RF72基因的祖先单倍型。

[0009] 目前尚无治疗此类神经退化性疾病的有效疗法。因此,目的是提供用于治疗此类

神经退化性疾病的组合物和方法。

[0010] 概述

[0011] 本文提供了用于调节细胞、组织及动物中C90RF72mRNA和蛋白质含量的组合物和方法。在某些实施方案中,C90RF72特异性抑制剂调节C90RF72mRNA和蛋白质的表达。在某些实施方案中,C90RF72特异性抑制剂是核酸、蛋白质或小分子。

[0012] 在某些实施方案中,调节可以在细胞或组织中发生。在某些实施方案中,所述细胞或组织是在动物体内。在一些实施例中,所述动物是人类。在某些实施方案中,C90RF72mRNA的含量降低。在某些实施方案中,C90RF72蛋白质的含量降低。在某些实施方案中,优先减少某些C90RF72mRNA变体。在某些实施方案中,优先减少的C90RF72mRNA变体是含内含子1的变体。在某些实施方案中,内含子1含有六核苷酸重复扩增。在某些实施方案中,六核苷酸重复扩增与C90RF72相关疾病有关。在某些实施方案中,六核苷酸重复扩增与C90RF72六核苷酸重复扩增相关疾病有关。在某些实施方案中,六核苷酸重复扩增包含至少30个GGGGCC重复序列。在某些实施方案中,六核苷酸重复扩增与核灶相关。在某些实施方案中,本文所描述的组合物和方法可用于减少C90RF72mRNA含量、C90RF72蛋白质含量及核灶。此类减少可以按时间依赖性方式或按剂量依赖性方式发生。

[0013] 还提供了可用于预防、治疗及改善C90RF72相关疾病、病症及疾患的方法。在某些实施方案中,此类C90RF72相关疾病、病症及疾患是神经退化性疾病。在某些实施方案中,神经退化性疾病是肌萎缩侧索硬化(ALS)、额颞叶痴呆(FTD)、皮质基底变性综合征(CBD)、非典型性帕金森样综合征及橄榄体脑桥小脑退化(OPCD)。

[0014] 此类疾病、病症及疾患可以共有一种或多种风险因素、成因或结果。有关神经退化性疾病,特别是ALS和FTD发展的某些风险因素和成因包括遗传倾向性和高龄。

[0015] 在某些实施方案中,治疗方法包括向有需要的个体施用C90RF72特异性抑制剂。在某些实施方案中,C90RF72特异性抑制剂是核酸。在某些实施例中,该核酸是一种反义化合物。在某些实施方案中,该反义化合物是单链反义寡核苷酸。在某些实施方案中,该单链反义寡核苷酸与C90RF72核酸互补。

[0016] 详述

[0017] 应了解,前述总述和以下详细说明都仅是示例性和解释性的,并且不是对所要求保护的发明的限制。在本文中,除非另作具体规定,否则单数形式的使用包括复数形式。除非另作规定,否则如本文所使用,使用“或”意指“和/或”。另外,除非另作规定,否则如本文所使用,使用“和”意指“和/或”。此外,使用术语“包括(including)”以及其它形式,如“包括/includes)”和“包括(included)”并非限制性的。另外,除非另作具体规定,否则术语诸如“成分”或“组分”涵盖了包含一个单元的成分和组分以及包含超过一个亚单元的成分和组分。

[0018] 本文使用的任何章节标题都只是出于组织的目的,而不应解释为限制所描述的主题内容。本公开中引用的所有文献或文献的部分,包括但不限于,专利、专利申请、公布的专利申请、文章、书籍、论文以及GENBANK登录号和通过数据库(诸如美国国家生物技术信息中心(National Center for Biotechnology Information,NCBI))获得的相关序列信息及在本文的整个公开内容中所提到的其它数据都通过引用本文所论述的文献部分以及其全文清楚地并入本文中。

[0019] 定义

[0020] 除非提供具体定义,否则结合本文中所描述的分析化学、合成有机化学以及医学化学和药物化学的程序和技术使用的命名法及是本领域中众所周知并且常用的那些。化学合成和化学分析可以使用标准技术。

[0021] 除非另作指示,否则以下术语具有以下含义:

[0022] “2' -0-甲氧基乙基”(又称2' -MOE和2' -OCH₂CH₂-OCH₃及MOE)是指呋喃糖基环2' 位的0-甲氧基-乙基修饰。2' -0-甲氧基乙基修饰的糖是一种修饰的糖。

[0023] “2' -MOE核苷”(又称2' -0-甲氧基乙基核苷)意指包含2' -0-甲氧基乙基的核苷。

[0024] “5-甲基胞嘧啶”意指通过在5' 位附接甲基进行修饰的胞嘧啶。5-甲基胞嘧啶是修饰的核碱基。

[0025] “约”意指在值的±7%范围内。举例来说,如果规定“化合物实现了对C90RF72至少约70%的抑制”,则暗示C90RF72含量被抑制在63%与77%的范围内。

[0026] “伴随施用”是指以任何方式共施用两种药剂,其中两种药剂的药理学作用同时在患者体内表现。伴随施用不需要以单一药物组合物、以相同剂型或通过相同施用途径施用两种药剂。两种药剂的作用本身无需同时表现。这些作用只需要重叠一段时间并且无需延伸相同时间。

[0027] “施用”意指将药剂提供给动物,并且包括但不限于,由医学专业人员施用及自行施用。

[0028] “改善(Amelioration/ameliorate/ameliorating)”是指疾病、病症或疾患的至少一种指标、病征或症状的减轻。指标的严重性可以通过本领域技术人员已知的主观或客观措施测定。

[0029] “动物”是指人类或非人类动物,包括但不限于,小鼠、大鼠、兔、狗、猫、猪,及非人类灵长类动物,包括但不限于,猴和黑猩猩。

[0030] “抗体”是指以通过某种方式与抗原特异性反应为特征的一种分子,其中抗体和抗原各自相对于彼此定义。抗体可以指完整抗体分子或者其任何片段或区域,诸如重链、轻链、Fab区及Fc区。

[0031] “反义活性”意指可归于反义化合物与其靶核酸的杂交的任何可检测或可测量的活性。在某些实施方案中,反义活性是靶核酸或由此类靶核酸编码的蛋白质的量或表达的减少。

[0032] “反义化合物”意指能够通过氢键合与靶核酸杂交的寡聚化合物。反义化合物的实例包括单链和双链化合物,诸如反义寡核苷酸、siRNA、shRNA、ssRNA及基于占位的化合物。反义机制包括但不限于,RNA酶H介导的反义;RNAi机制,这些机制利用了RISC通路并且包括但不限于,siRNA、ssRNA及微小RNA机制;以及基于占位的机制,包括但不限于,均一修饰的寡核苷酸。某些反义化合物可以通过超过一种此类机制和/或通过另外的机制起作用。

[0033] “反义抑制”意指相较于在反义化合物不存在下的靶核酸含量或靶蛋白含量,在与靶核酸互补的反义化合物存在下靶核酸的含量或靶蛋白的含量降低。抑制可以是包括RNA酶H降解(诸如用间隙聚体(gapmer))以及空间阻碍(诸如用均一修饰的寡核苷酸)在内的任何手段。

[0034] “反义寡核苷酸”意指具有容许与靶核酸的相应区段杂交的核碱基序列的单链寡

核苷酸。

[0035] “双环糖”意指通过两个原子桥接进行修饰的呋喃糖基环。双环糖是一种修饰的糖。

[0036] “双环核苷”(又称BNA)意指糖部分包含连接糖环两个碳原子,从而形成双环系统的桥的核苷。在某些实施方案中,该桥连接了糖环的4' -碳和2' -碳。

[0037] “C90RF72相关疾病”意指与任何C90RF72核酸或其表达产物相关的任何疾病。此类疾病可以包括神经退化性疾病。此类神经退化性疾病可以包括ALS和FTD。

[0038] “C90RF72六核苷酸重复扩增相关疾病”意指与含有六核苷酸重复扩增的C90RF72核酸相关的任何疾病。在某些实施方案中,六核苷酸重复扩增可以包含重复至少30次的GGGGCC、GGGGGG、GGGGGC或GGGGCG。此类疾病可以包括神经退化性疾病。此类神经退化性疾病可以包括ALS和FTD。

[0039] “C90RF72核酸”意指编码C90RF72的任何核酸。举例来说,在某些实施方案中,C90RF72核酸包括编码C90RF72的DNA序列、由编码C90RF72的DNA(包括了含内含子和外显子的基因组DNA)转录的RNA序列,以及编码C90RF72的mRNA序列。“C90RF72mRNA”意指编码C90RF72蛋白质的mRNA。

[0040] “C90RF72特异性抑制剂”是指能够在分子水平上特异性抑制C90RF72mRNA和/或C90RF72蛋白质的表达的任何试剂。举例来说,C90RF72特异性抑制剂包括核酸(包括反义化合物)、siRNA、适体、抗体、肽、小分子,及能够抑制C90RF72mRNA和/或C90RF72蛋白质的表达的其它试剂。类似地,在某些实施方案中,C90RF72特异性抑制剂可能影响动物体内的其它分子过程。

[0041] “帽结构”或“末端帽部分”意指已经在反义化合物任一末端处掺入的化学修饰。

[0042] “cEt”或“约束的乙基(constrained ethyl)”意指具有包含连接4' -碳和2' -碳的桥的糖部分的双环核苷,其中该桥具有式:4' -CH(CH₃) -0-2'。

[0043] “约束的乙基核苷”(又称cEt核苷)意指包括了含4' -CH(CH₃) -0-2' 桥的双环糖部分的核苷。

[0044] “化学上不同的区域”是指反义化合物中以某种方式在化学上不同于同一反义化合物的另一区域的区域。举例来说,具有2' -0-甲氧基乙基核苷的区域在化学上不同于具有不含2' -0-甲氧基乙基修饰的核苷的区域。

[0045] “嵌合反义化合物”意指具有至少两个化学上不同的区域的反义化合物。

[0046] “共施用”意指向个体施用两种或更多种药剂。这两种或更多种药剂可以是在单一药物组合物中,或者可以在分开的药物组合物中。这两种或更多种药剂的每一种可以通过相同或不同的施用途径施用。共施用涵盖并行或依序施用。

[0047] “互补性”意指第一核酸和第二核酸的核碱基之间配对的能力。

[0048] “连续核碱基”意指彼此直接相邻的核碱基。

[0049] “稀释剂”意指组合物中缺乏药理学活性,但是药学上必要或需要的成分。举例来说,注射用组合物中的稀释剂可以是一种液体,例如生理盐水溶液。

[0050] “剂量”意指通过单次施用或以指定时间段提供的药剂的指定量。在某些实施方案中,剂量可以通过一次、两次或更多次大剂量、片剂或注射剂施用。举例来说,在希望皮下施用的某些实施方案中,希望的剂量需要不易于通过单次注射供应的体积,因此,可以使用两

次或更多次注射来达到希望的剂量。在某些实施方案中,药剂是通过输注,经一段较长时间或连续施用的。剂量可以规定为每小时、每天、每周或每个月的药剂量。

[0051] “有效量”意指足以在需要药剂的个体中实现希望的生理结果的药剂量。有效量可以取决于有待治疗的个体的健康和生理状况、有待治疗的个体的分类群、组合物的配方、个体的医学疾患的评估以及其它相关因素而在个体间变化。

[0052] “表达”意指信息从C90RF72基因经由转录而转化成mRNA,然后经由翻译而转化成蛋白质。表达可以引起C90RF72基因的表型表现。

[0053] “完全互补”或“100%互补”意指第一核酸的每个核碱基都在第二核酸中具有互补核碱基。在某些实施方案中,第一核酸是反义化合物并且靶核酸是第二核酸。

[0054] “间隙聚体”意指具有多个支持RNA酶H裂解的核苷的内部区域位于具有一个或多个核苷的外部区域之间的嵌合反义化合物,其中构成该内部区域的核苷在化学上不同于构成这些外部区域的一个或多个核苷。内部区域可以称为“间隙”,并且外部区域可以称为“翼”。

[0055] “间隙变窄”意指9个或更少连续2' -脱氧核糖核苷的间隙区段位于具有1到6个核苷的5' 翼区段与3' 翼区段之间并且与其直接相邻的嵌合反义化合物。

[0056] “间隙变宽”意指12个或更多连续2' -脱氧核糖核苷的间隙区段位于具有1到6个核苷的5' 翼区段与3' 翼区段之间并且与其直接相邻的嵌合反义化合物。

[0057] “六核苷酸重复扩增”意指重复至少两次的一系列六个碱基(例如GGGGCC、GGGGGG、GGGGCG或GGGGGC)。在某些实施方案中,六核苷酸重复扩增可以位于C90RF72核酸的内含子1中。在某些实施方案中,致病性六核苷酸重复扩增包括C90RF72核酸中至少重复30次的GGGGCC、GGGGGG、GGGGCG或GGGGGC并且与疾病相关。在某些实施方案中,这些重复序列是连续的。在某些实施方案中,这些重复序列间杂1个或多个核碱基。在某些实施方案中,野生型六核苷酸重复扩增包括C90RF72核酸中GGGGCC、GGGGGG、GGGGCG或GGGGGC的23次或更少重复。在某些实施方案中,这些重复序列是连续的。在某些实施方案中,这些重复序列间杂1个或多个核碱基。

[0058] “杂交”意指互补核酸分子的退火。在某些实施方案中,互补核酸分子包括反义化合物与靶核酸。

[0059] “鉴别患有C90RF72相关疾病的动物”意指鉴别已经诊断患有C90RF72相关疾病或易于发展C90RF72相关疾病的动物。于发展C90RF72相关疾病的个体包括了具有发展C90RF72相关疾病的一个或多个风险因素的那些个体,包括具有一种或多种C90RF72相关疾病的个人或家族史或者遗传倾向的那些个体。此类鉴别可以通过任何方法实现,所述方法包括评价个体的医疗史和标准临床测试或评估,诸如遗传测试。

[0060] “直接相邻”意指在直接相邻的元件之间没有插入元件。

[0061] “个体”意指选择用于治疗或疗法的人类或非人类动物。

[0062] “抑制C90RF72”意指相较于在C90RF72特异性抑制剂(诸如C90RF72反义寡核苷酸)不存在下C90RF72mRNA的表达和/或蛋白质含量,在C90RF72特异性抑制剂(包括C90RF72反义寡核苷酸)存在下C90RF72mRNA的表达和/或蛋白质含量降低。

[0063] “核苷间键”是指核苷之间的化学键。

[0064] “相连的核苷”意指键结在一起的相邻核苷。

[0065] “错配”或“不互补核碱基”是指第一核酸的核碱基不能与第二核酸或靶核酸的相应核碱基配对的情形。

[0066] “修饰的核苷间键”是指相对于天然存在的核苷间键(即,磷酸二酯核苷间键)的取代或任何变化。

[0067] “修饰的核碱基”是指除腺嘌呤、胞嘧啶、鸟嘌呤、胸苷或尿嘧啶外的任何核碱基。“未修饰的核碱基”意指嘌呤碱基腺嘌呤(A)和鸟嘌呤(G),以及嘧啶碱基胸腺嘧啶(T)、胞嘧啶(C)和尿嘧啶(U)。

[0068] “修饰的核苷酸”意指独立地具有修饰的糖部分、修饰的核苷间键或修饰的核碱基的核苷酸。“修饰的核苷”意指独立地具有修饰的糖部分或修饰的核碱基的核苷。

[0069] “修饰的寡核苷酸”意指包含修饰的核苷间键、修饰的糖或修饰的核碱基的寡核苷酸。

[0070] “修饰的糖”是指相对于天然糖的取代或改变。

[0071] “基序”意指反义化合物中化学上不同的区域的形式。

[0072] “天然存在的核苷间键”意指3'到5'磷酸二酯键。

[0073] “天然糖部分”意指DNA(2' -H)或RNA(2' -OH)中所见的糖。

[0074] “核酸”是指由单体核苷酸构成的分子。核酸包括核糖核酸(RNA)、脱氧核糖核酸(DNA)、单链核酸、双链核酸、小干扰核糖核酸(siRNA)及微小RNA(miRNA)。

[0075] “核碱基”意指能够与另一核酸的碱基配对的杂环部分。

[0076] “核碱基序列”意指任何与糖、键或核碱基修饰无关的连续核碱基的次序。

[0077] “核苷”意指与糖相连的核碱基。

[0078] “核苷模拟物”包括用于替代糖或糖和碱基并且未必替代在寡聚化合物的一个或多个位置处的键的那些结构,诸如例如具有吗啉代、环己烯基、环己基、四氢吡喃基、双环糖模拟物或三环糖模拟物(例如非呋喃糖的糖单元)的核苷模拟物。核苷酸模拟物包括用于替代核苷以及在寡聚化合物的一个或多个位置处的键的那些结构,诸如例如肽核酸或吗啉代(由-N(H)-C(=O)-O-连接的吗啉代或其它非磷酸二酯键)。糖替代物与略微更宽的术语核苷模拟物重叠,但只是意在指明糖单元(呋喃糖环)的替代。本文提供的四氢吡喃环是对糖替代物的一个实例的说明,其中呋喃糖基已经被四氢吡喃基环系统替代。

[0079] “核苷酸”意指磷酸酯基共价连接到核苷的糖部分的核苷。

[0080] “寡聚化合物”或“寡聚物”意指由相连的单体亚单元形成的一种聚合物,该聚合物能够与核酸分子的至少一个区域杂交。

[0081] “寡核苷酸”意指相连的核苷的一种聚合物,这些核苷中的每一个可以彼此独立地修饰或未修饰。

[0082] “肠胃外施用”意指通过注射或输注施用。肠胃外施用包括皮下施用、静脉内施用、肌肉内施用、动脉内施用、腹膜内施用或颅内施用,例如鞘内或脑室内施用。

[0083] “肽”意指通过用酰胺键连接至少两个氨基酸所形成的分子。肽是指多肽和蛋白质。

[0084] “药剂”意指当施用给个体时,药物组合物中提供治疗益处的一种或多种物质。举例来说,在某些实施方案中,靶向C90RF72的反义寡核苷酸是药剂。

[0085] “药物组合物”意指适合施用给个体的物质的混合物。举例来说,药物组合物可以

包含一种或多种药剂及无菌水溶液。

[0086] “药学上可接受的衍生物”涵盖本文所描述的化合物的药学上可接受的盐、缀合物 (conjugate)、前药或异构体。

[0087] “药学上可接受的盐”意指反义化合物的生理学上和药学上可接受的盐,即,保留母体寡核苷酸的希望的生物活性并且不会赋予其非所希望的毒理作用的盐。

[0088] “硫代磷酸酯键”意指通过用硫原子替代一个非桥接氧原子来修饰磷酸二酯键的核苷之间的键。硫代磷酸酯键 (P=S) 是修饰的核苷间键。

[0089] “部分”意指核酸中指定数量的连续(即,相连)核碱基。在某些实施方案中,部分是靶核酸中指定数量的连续核碱基。在某些实施方案中,部分是反义化合物中指定数量的连续核碱基。

[0090] “预防 (Prevent/preventing)”是指延迟或阻止疾病、病症或疾患的发作或发展一段从数分钟到无限长的时间。预防还指降低疾病、病症或疾患发生的风险。

[0091] “前药”意指以无活性形式制备并且通过内源酶或其它化学品或条件的作用而在身体或其细胞内转化成活性形式的治疗剂。

[0092] “副作用”意指可归于治疗的除希望的作用外的生理反应。在某些实施方案中,副作用包括注射部位反应、肝功能测试异常、肾功能异常、肝毒性、肾毒性、中枢神经系统异常、肌病及不适。

[0093] “单链寡核苷酸”意指未与互补链杂交的寡核苷酸。

[0094] “可特异性杂交”是指反义化合物在反义寡核苷酸与靶核酸之间具有足够的互补程度以诱导希望的作用,同时在希望特异性结合的条件下,即,在生理条件(在体内测定和治疗性治疗的情况下)下对非靶核酸展现极少作用或不展现作用。

[0095] “靶向 (Targeting, targeted)”意指反义化合物的设计和选择将与靶核酸特异性杂交并且诱导希望的作用的过程。

[0096] “靶核酸”、“靶RNA”及“靶RNA转录物”都是指能够被反义化合物靶向的核酸。

[0097] “靶区段”意指靶核酸中被反义化合物靶向的核苷酸序列。“5’靶位点”是指靶区段中5’最末端核苷酸。“3’靶位点”是指靶区段中3’最末端核苷酸。

[0098] “治疗有效量”意指向个体提供治疗益处的药剂的量。

[0099] “治疗/处理 (Treat/treating)”是指施用药物组合物以实现疾病、病症或疾患的改变或改良。

[0100] “未修饰的核苷酸”意指由天然存在的核碱基、糖部分及核苷间键构成的核苷酸。在某些实施方案中,未修饰的核苷酸是RNA核苷酸(即,β-D-核糖核苷)或DNA核苷酸(即,β-D-脱氧核糖核苷)。

[0101] 某些实施方案

[0102] 某些实施方案提供了用于减少C90RF72mRNA和蛋白质表达的方法。

[0103] 某些实施方案提供了用于治疗、预防或改善有需要的个体的C90RF72相关疾病、病症及疾患的方法。还涵盖用于制备供治疗、预防或改善C90RF72相关疾病、病症或疾患用的药物的方法。C90RF72相关疾病、病症及疾患包括神经退化性疾病。在某些实施方案中,神经退化性疾病可以是ALS或FTD。在某些实施方案中,神经退化性疾病可以是家族性或偶发性的。

[0104] 某些实施方案提供了C90RF72特异性抑制剂在治疗、预防或改善C90RF72相关疾病中的用途。某些实施方案提供了C90RF72特异性抑制剂在治疗、预防或改善C90RF72六核苷酸重复扩增相关疾病中的用途。在某些实施方案中,六核苷酸重复扩增可以包含GGGGCC、GGGGGG、GGGGGC或GGGGCG。在某些实施方案中,C90RF72特异性抑制剂是核酸(包括反义化合物)、肽、抗体、小分子,及其它能够抑制C90RF72mRNA和/或C90RF72蛋白质表达的试剂。

[0105] 本文描述了包含与C90RF72核酸或C90RF72同系物核酸互补的单链反义寡核苷酸的化合物。

[0106] 在某些实施方案中,C90RF72核酸是人C90RF72核酸。

[0107] 在某些实施方案中,C90RF72核酸含有六核苷酸重复扩增。

[0108] 在某些实施方案中,C90RF72核酸不含六核苷酸重复扩增。

[0109] 在某些实施方案中,单链反义寡核苷酸与人C90RF72核酸可特异性杂交。

[0110] 在某些实施方案中,单链反义寡核苷酸与人C90RF72核酸的相等长度部分至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或100%互补。

[0111] 在某些实施方案中,单链反义寡核苷酸与人C90RF72核酸中的以下任一种互补:外显子、内含子、5' UTR、3' UTR、重复序列区、剪接点、外显子:外显子剪接点、外显子剪接沉默子(ESS)、外显子剪接增强子(ESE)、外显子1a、外显子1b、外显子1c、外显子1d、外显子1e、外显子2、外显子3、外显子4、外显子5、外显子6、外显子7、外显子8、外显子9、外显子10、外显子11、内含子1、内含子2、内含子3、内含子4、内含子5、内含子6、内含子7、内含子8、内含子9或内含子10。

[0112] 本文描述了包含单链反义寡核苷酸的化合物,所述单链反义寡核苷酸由12到30个相连的核苷组成并且包含核碱基序列,所述核碱基序列包含SEQ ID NO:30-369的至少8个、至少9个、至少10个、至少11个、至少12个、至少13个、至少14个、至少15个、至少16个、至少17个、至少18个、至少19个或至少20个连续核碱基。

[0113] 在某些实施方案中,单链反义寡核苷酸包含至少一个修饰。

[0114] 在某些实施方案中,单链反义寡核苷酸包含至少一个修饰的核苷间键。

[0115] 在某些实施方案中,单链反义寡核苷酸的每个核苷间键是修饰的核苷间键。

[0116] 在某些实施方案中,修饰的核苷间键是硫代磷酸酯核苷间键。

[0117] 在某些实施方案中,单链反义寡核苷酸包含至少一个修饰的核苷。

[0118] 在某些实施方案中,单链反义寡核苷酸包含至少一个具有修饰的糖的修饰的核苷。

[0119] 在某些实施方案中,单链反义寡核苷酸包含至少一个包含双环糖的修饰的核苷。

[0120] 在某些实施方案中,双环糖包含4'至2'桥,其选自:4'-(CH₂)_n-0-2'桥,其中n是1或2;及4'-CH₂-0-CH₂-2'。

[0121] 在某些实施方案中,双环糖包含4'-CH(CH₃)-0-2'桥。

[0122] 在某些实施方案中,至少一个具有修饰的糖的修饰的核苷包含非双环的2'-修饰的糖部分。

[0123] 在某些实施方案中,2'-修饰的糖部分包含2'-0-甲氧基乙基。

[0124] 在某些实施方案中,2'-修饰的糖部分包含2'-0-甲基。

[0125] 在某些实施方案中,至少一个具有修饰的糖的修饰的核苷包含糖替代物。

- [0126] 在某些实施方案中,糖替代物是吗啉代。
- [0127] 在某些实施方案中,糖替代物是肽核酸
- [0128] 在某些实施方案中,每个核苷被修饰。
- [0129] 在某些实施方案中,单链反义寡核苷酸包含至少一个修饰的核碱基
- [0130] 在某些实施方案中,修饰的核碱基是5' -甲基胞嘧啶。
- [0131] 在某些实施方案中,单链反义寡核苷酸包含:
- [0132] 由相连的脱氧核苷组成的间隙区段;
- [0133] 由相连的核苷组成的5' 翼区段;
- [0134] 由相连的核苷组成的3' 翼区段;
- [0135] 其中间隙区段的位置与5' 翼区段和3' 翼区段直接相邻并且在所述5' 翼区段与所述3' 翼区段之间,并且其中每个翼区段的每个核苷包含修饰的糖。
- [0136] 在某些实施方案中,单链反义寡核苷酸包含:
- [0137] 由十个相连的脱氧核苷组成的间隙区段;
- [0138] 由五个相连的核苷组成的5' 翼区段;
- [0139] 由五个相连的核苷组成的3' 翼区段;
- [0140] 其中间隙区段与5' 翼区段和3' 翼区段直接相邻并且在5' 翼区段与3' 翼区段之间,其中每个翼区段的每个核苷包含2' -0-甲氧基乙基糖;并且其中每个核苷间键是硫代磷酸酯键。
- [0141] 在某些实施方案中,单链反义寡核苷酸由15个相连的核苷组成。
- [0142] 在某些实施方案中,单链反义寡核苷酸由16个相连的核苷组成。
- [0143] 在某些实施方案中,单链反义寡核苷酸由17个相连的核苷组成。
- [0144] 在某些实施方案中,单链反义寡核苷酸由18个相连的核苷组成。
- [0145] 在某些实施方案中,单链反义寡核苷酸由19个相连的核苷组成。
- [0146] 在某些实施方案中,单链反义寡核苷酸由20个相连的核苷组成。
- [0147] 在某些实施方案中,单链反义寡核苷酸由21个相连的核苷组成。
- [0148] 在某些实施方案中,单链反义寡核苷酸由22个相连的核苷组成。
- [0149] 在某些实施方案中,单链反义寡核苷酸由23个相连的核苷组成。
- [0150] 在某些实施方案中,单链反义寡核苷酸由24个相连的核苷组成。
- [0151] 在某些实施方案中,单链反义寡核苷酸由25个相连的核苷组成。
- [0152] 本文描述了化合物用于生产用于治疗神经退化性疾病的药剂的用途。
- [0153] 本文提供了通过使细胞与靶向外显子1B上游的反义寡核苷酸接触而优先抑制含六核苷酸重复扩增的mRNA转录物的表达的方法。
- [0154] 反义化合物
- [0155] 寡聚化合物包括但不限于,寡核苷酸、寡核苷、寡核苷酸类似物、寡核苷酸模拟物、反义化合物、反义寡核苷酸及siRNA。寡聚化合物对于靶核酸来说可以是“反义”的,意指它能够通过氢键合与靶核酸进行杂交。
- [0156] 在某些实施方案中,反义化合物具有一种核碱基序列,当以5' 到3' 方向书写时,该核碱基序列包含靶核酸中靶向该核碱基序列的靶区段的反向补体。在某些此类实施方案中,反义寡核苷酸具有一种核碱基序列,当以5' 到3' 方向书写时,该核碱基序列包含靶核酸

中靶向该核碱基序列的靶区段的反向补体。

[0157] 在某些实施方案中,靶向C90RF72核酸的反义化合物是12到30个亚单元长。换句话说,此类反义化合物是12到30个相连的亚单元。在某些实施方案中,反义化合物是8到80个、12到50个、15到30个、18到24个、19到22个或20个相连的亚单元。在某些实施方案中,反义化合物是8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79或80个相连的亚单元长,或由上述值中任何两个所界定的范围。在一些实施方案中,反义化合物是反义寡核苷酸,并且相连的亚单元是核苷。

[0158] 在某些实施方案中,靶向C90RF72核酸的反义寡核苷酸可以缩短或截短。举例来说,单一亚单元可以缺失5' 端 (5' 截短) 或者可替代地缺失3' 端 (3' 截短)。靶向C90RF72核酸的缩短或截短的反义化合物可以使反义化合物的两个亚单元从5' 端缺失,或者可替代地可以使两个亚单元从3' 端缺失。可替代地,缺失的核苷可以分散于整个反义化合物中,例如在一个核苷从5' 端缺失和一个核苷从3' 端缺失的反义化合物中。

[0159] 当在延长的反义化合物中存在单一另外的亚单元时,该另外的亚单元可以位于反义化合物的5' 端或3' 端。当存在两个或更多个另外的亚单元时,添加的亚单元可以彼此相邻,例如在两个亚单元添加到反义化合物的5' 端 (5' 添加) 或者可替代的3' 端 (3' 添加) 的反义化合物中。可替代地,添加的亚单元可以分散于整个反义化合物中,例如在一个亚单元添加到5' 端并且一个亚单元添加到3' 端的反义化合物中。

[0160] 有可能增加或减小反义化合物(诸如反义寡核苷酸)的长度,和/或在不消除活性情况下引入错配碱基。举例来说,在Woolf等人(Proc.Natl.Acad.Sci.USA 89:7305-7309, 1992)中,在卵母细胞注射模型中测试了一系列13-25个核碱基长度的反义寡核苷酸诱导靶RNA裂解的能力。在反义寡核苷酸末端附近具有8或11个错配碱基的25个核碱基长的反义寡核苷酸能够引导靶mRNA的特异性裂解,不过裂解程度比不含错配的反义寡核苷酸低。类似地,使用13个核碱基的反义寡核苷酸(包括具有1或3个错配的那些)也实现了靶特异性裂解。

[0161] Gautschi等人(J.Natl.Cancer Inst.93:463-471,2001年3月)证实,与bcl-2mRNA具有100%互补性并且与bcl-xL mRNA具有3个错配的寡核苷酸能够在体外和体内降低bcl-2和bcl-xL的表达。此外,这一寡核苷酸在体内展示出有效的抗肿瘤活性。

[0162] Maher和Dolnick(Nuc.Acid.Res.16:3341-3358,1988)在兔网织红细胞测定中分别测试了一系列串联14个核碱基反义寡核苷酸,以及组成两条或三条串联反义寡核苷酸序列的28个和42个核碱基反义寡核苷酸停滞人DHFR翻译的能力。这三种各具有14个核碱基的反义寡核苷酸各自能够抑制翻译,不过抑制水平比28或42个核碱基反义寡核苷酸更适度。

[0163] 反义化合物基序

[0164] 在某些实施方案中,靶向C90RF72核酸的反义化合物具有按一定模式或基序排列的化学修饰的亚单元,由此赋予反义化合物诸如增强的抑制活性、对靶核酸增加的结合亲和力或对体内核酸酶降解的耐受性等特性。

[0165] 嵌合反义化合物典型地含有至少一个修饰的区域,以赋予对核酸酶降解增加的耐受性、增加的细胞吸收、对靶核酸增加的结合亲和力和/或增加的抑制活性。嵌合反义化合

物的第二区域可以任选地用作细胞核酸内切酶RNA酶H的底物,该酶裂解RNA:DNA双链体中的RNA链。

[0166] 具有间隙聚体基序的反义化合物被认为是嵌合反义化合物。在间隙聚体中,具有支持RNaseH裂解的多个核苷酸的内部区域位于具有在化学上不同于内部区域核苷的多个核苷酸的外部区域之间。在具有间隙聚体基序的反义寡核苷酸的情况下,间隙区段一般用作核酸内切酶裂解的底物,而翼区段包含修饰的核苷。在某些实施方案中,间隙聚体的这些区域是通过构成每一不同区域的糖部分的类型进行区分。在一些实施方案中,用于区别间隙聚体各区域的糖部分的类型可包括 β -D-核糖核苷、 β -D-脱氧核糖核苷、2'-修饰的核苷(此类2'-修饰的核苷可以包括2'-MOE和2'-0-CH₃等)以及双环糖修饰的核苷(此类双环糖修饰的核苷可以包括具有4'-(CH₂)_n-0-2'桥(其中n=1或n=2)和4'-CH₂-0-CH₂-2'的那些)。优选地,每个不同的区域包含均一的糖部分。翼-间隙-翼基序常常被描述为“X-Y-Z”,其中“X”表示5'翼区的长度,“Y”表示间隙区的长度,并且“Z”表示3'翼区的长度。如本文中所使用,描述为“X-Y-Z”的间隙聚体的构型使得间隙区段与5'翼区段和3'翼区段中的每一个直接相邻。因此,在5'翼区段与间隙区段之间,或在间隙区段与3'翼区段之间不存在插入核苷酸。本文所描述的反义化合物中任一种都可以具有间隙聚体基序。在一些实施方案中,X与Z相同,在其它实施方案中,其不同。在一个优选的实施方案中,Y介于8与15个核苷酸之间。X、Y或Z可以是1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30或更多个核苷酸中任一种。因此,本文所描述的间隙聚体包括但不限于,例如5-10-5、5-10-4、4-10-4、4-10-3、3-10-3、2-10-2、5-9-5、5-9-4、4-9-5、5-8-5、5-8-4、4-8-5、5-7-5、4-7-5、5-7-4或4-7-4。

[0167] 在某些实施方案中,反义化合物具有“翼聚体(wingmer)”基序,该基序具有翼-间隙或间隙-翼构型,即,如以上关于间隙聚体构型所描述的X-Y或Y-Z构型。因此,本文所描述的翼聚体构型包括但不限于,例如5-10、8-4、4-12、12-4、3-14、16-2、18-1、10-3、2-10、1-10、8-2、2-13、5-13、5-8或6-8。

[0168] 在某些实施方案中,靶向C90RF72核酸的反义化合物具有5-10-5间隙聚体基序。

[0169] 在某些实施方案中,靶向C90RF72核酸的反义化合物具有5-10-4间隙聚体基序。

[0170] 在某些实施方案中,靶向C90RF72核酸的反义化合物具有4-10-4间隙聚体基序。

[0171] 在某些实施方案中,靶向C90RF72核酸的反义化合物具有4-10-3间隙聚体基序。

[0172] 在某些实施方案中,靶向C90RF72核酸的反义化合物具有5-9-5间隙聚体基序。

[0173] 在某些实施方案中,靶向C90RF72核酸的反义化合物具有间隙变窄的基序。在某些实施方案中,靶向C90RF72核酸的间隙变窄的反义寡核苷酸具有9、8、7或6个2'-脱氧核苷酸的间隙区段,该间隙区段与5、4、3、2或1个化学修饰的核苷的翼区段直接相邻并且位于这些翼区段之间。在某些实施方案中,化学修饰包含双环糖。在某些实施方案中,双环糖包含4'至2'桥,其选自:4'-(CH₂)_n-0-2'桥,其中n是1或2;及4'-CH₂-0-CH₂-2'。在某些实施方案中,双环糖包含4'-CH(CH₃)-0-2'桥。在某些实施方案中,化学修饰包括非双环的2'-修饰的糖部分。在某些实施方案中,非双环的2'-修饰的糖部分包含2'-0-甲基乙基或2'-0-甲基。

[0174] 在某些实施方案中,靶向C90RF72核酸的反义化合物是均一修饰的。在某些实施方案中,反义化合物包含12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24或25个核苷。在某些实施方案中,每个核苷被化学修饰。在某些实施方案中,化学修饰包含非双环的2'-修饰的糖

部分。在某些实施方案中,2' -修饰的糖部分包含2' -0-甲氧基乙基。在某些实施方案中,2' -修饰的糖部分包含2' -0-甲基。在某些实施方案中,均一修饰的反义化合物可以靶向C90RF72,或其任何部分,诸如六核苷酸重复扩增。在某些实施方案中,用均一修饰的反义化合物靶向六核苷酸重复扩增通过阻断与RNA结合蛋白的相互作用来减少重复RNA。在某些实施方案中,这使得有毒RNA不存在于灶点中而是被降解。

[0175] 靶核酸、靶区及核苷酸序列

[0176] 编码C90RF72的核苷酸序列包括但不限于,以下各序列的补体:GENBANK登录号NM_001256054.1(作为SEQ ID NO:1并入本文中)、截短核碱基27535000到27565000的GENBANK登录号NT_008413.18(作为SEQ ID NO:2并入本文中)、GENBANK登录号BQ068108.1(作为SEQ ID NO:3并入本文中)、GENBANK登录号NM_018325.3(作为SEQ ID NO:4并入本文中)、GENBANK登录号DN993522.1(作为SEQ ID NO:5并入本文中)、GENBANK登录号NM_145005.5(作为SEQ ID NO:6并入本文中)、GENBANK登录号DB079375.1(作为SEQ ID NO:7并入本文中)、GENBANK登录号BU194591.1(作为SEQ ID NO:8并入本文中)、序列标识符4141_014_A(作为SEQ ID NO:9并入本文中)及序列标识符4008_73_A(作为SEQ ID NO:10并入本文中)。

[0177] 应了解,本文所含实施例中的每一SEQ ID NO中所陈述的序列都与糖部分、核苷间键或核碱基的任何修饰无关。因此,通过SEQ ID NO定义的反义化合物可以独立地包含糖部分、核苷间键或核碱基的一种或多种修饰。由Isis编号(Isis No)描述的反义化合物指示核碱基序列和基序的组合。

[0178] 在某些实施方案中,靶区是靶核酸中结构确定的区域。举例来说,靶区可以涵盖3' UTR、5' UTR、外显子、内含子、外显子/内含子接点、编码区、翻译起始区、翻译终止区或其它确定的核酸区域。C90RF72的结构确定的区域可以通过诸如NCBI的序列数据库中的登录号获得,并且此类信息是通过引用的方式并入本文中。在某些实施方案中,靶区可以涵盖从靶区内一个靶区段的5' 靶位点到相同靶区内另一个靶区段的3' 靶位点的序列。

[0179] 靶向包括确定与反义化合物杂交以便发生所希望的作用的至少一个靶区段。在某些实施方案中,所希望的作用是mRNA靶核酸水平降低。在某些实施方案中,所希望的作用是由靶核酸编码的蛋白质水平降低或与靶核酸相关的表型变化。

[0180] 靶区可以含有一个或多个靶区段。一个靶区内的多个靶区段可以重叠。可替代地,它们可以不重叠。在某些实施方案中,一个靶区内的靶区段是通过不超过约300个核苷酸隔开的。在某些实施方案中,一个靶区内的靶区段是通过靶核酸上的多个核苷酸隔开的,这些核苷酸是、是约、不超过、不超过约250、200、150、100、90、80、70、60、50、40、30、20或10个核苷酸,或由前述值中任何两个界定的范围。在某些实施方案中,一个靶区内的靶区段是通过靶核酸上的不超过或不超过约5个核苷酸隔开的。在某些实施方案中,靶区段是连续的。涵盖由具有起始核酸的范围界定的靶区,该起始核酸是本文所列的5' 靶位点或3' 靶位点中的任一个。

[0181] 适合的靶区段可以见于5' UTR、编码区、3' UTR、内含子、外显子或外显子/内含子接点内。含有起始密码子或终止密码子的靶区段也是适合的靶区段。适合的靶区段可以特定地排除某一结构确定的区域,诸如起始密码子或终止密码子。

[0182] 适合靶区段的确定可以包括将靶核酸的序列与整个基因组内的其它序列相比较。举例来说,可以使用BLAST算法来鉴别不同核酸间具有相似性的区域。这一比较可以防止选

出能以非特异性方式与除所选靶核酸外的序列(即,非靶序列或脱靶序列)杂交的反义化合物序列。

[0183] 反义化合物在靶区内的活性可能存在变化(例如,如通过靶核酸含量的降低百分比确定)。在某些实施方案中,C90RF72mRNA含量降低指示了C90RF72表达的抑制。C90RF72蛋白质含量降低也指示靶mRNA表达的抑制。扩增的C90RF72RNA灶的存在减少指示了C90RF72表达的抑制。另外,表型变化指示了C90RF72表达的抑制。举例来说,运动功能和呼吸作用改良可以指示C90RF72表达的抑制。

[0184] 杂交

[0185] 在一些实施方案中,杂交是在本文所公开的反义化合物与C90RF72核酸之间发生的。最常见的杂交机制涉及核酸分子的互补核碱基之间的氢键合(例如,Watson-Crick、Hoogsteen或反向Hoogsteen氢键结)。

[0186] 杂交可以在不同条件下发生。严格条件是序列依赖性的并且由有待杂交的核酸分子的性质和组成决定。

[0187] 确定序列是否可与靶核酸特异性杂交的方法是本领域中众所周知的。在某些实施方案中,本文提供的反义化合物与C90RF72可特异性杂交。

[0188] 互补性

[0189] 当反义化合物中足够数量的核碱基可以与靶核酸中的相应核碱基形成氢键时,反义化合物和靶核酸彼此互补,由此将发生所希望的作用(例如,靶核酸,诸如C90RF72核酸的反义抑制)。

[0190] 反义化合物与C90RF72核酸之间的不互补核碱基可以是容许的,只要该反义化合物保持能够与靶核酸特异性杂交。此外,反义化合物可以在C90RF72核酸的一个或多个区段内进行杂交,因此在杂交事件中不涉及插入区段或相邻区段(例如,环结构、错配或发夹结构)。

[0191] 在某些实施方案中,本文提供的反义化合物,或其指定部分与C90RF72核酸、靶区、靶区段或其指定部分是或是至少70%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%互补。反义化合物与靶核酸的互补性百分比可以使用常规方法测定。

[0192] 举例来说,反义化合物中的20个核碱基中有18个与靶区互补并因此将与其特异性杂交的反义化合物将表示90%互补性。在这一实例中,其余的不互补核碱基可以群集或散布于互补核碱基中,而无需彼此邻接或与互补核碱基邻接。因此,有4(四)个不互补核碱基并且这些核碱基侧接两个与靶核酸完全互补的区域的18个核碱基长的反义化合物将与靶核酸具有77.8%的总体互补性,并因此将落入本发明的范围内。反义化合物与靶核酸区域的互补性百分比可以常规地使用本领域中已知的BLAST程序(基本局部比对搜索工具)和PowerBLAST程序测定(Altschul等人,J.Mol.Biol.,1990,215,403410;Zhang和Madden,Genome Res.,1997,7,649656)。同源性、序列同一性或互补性百分比可以通过例如Gap程序(Wisconsin序列分析包,第8版,Unix,Genetics Computer Group,University Research Park,Madison Wis.),使用默认设置测定,该程序使用了Smith和Waterman算法(Adv.Appl.Math.,1981,2,482489)。

[0193] 在某些实施方案中,本文提供的反义化合物或其指定部分与靶核酸或其指定部分

完全互补(即,100%互补)。举例来说,反义化合物可以与C90RF72核酸,或其靶区、或靶区段或靶序列完全互补。如本文所使用,“完全互补”意指反义化合物的每个核碱基都能够与靶核酸的相应核碱基精确碱基配对。举例来说,20个核碱基的反义化合物与400个核碱基长的靶序列完全互补,只要靶核酸中存在与反义化合物完全互补的相应20个核碱基部分即可。完全互补还可以关于第一核酸和/或第二核酸的指定部分使用。举例来说,30个核碱基反义化合物中的20个核碱基的部分可以与400个核碱基长的靶序列“完全互补”。如果靶序列具有相应的20个核碱基的部分,其中每个核碱基都与反义化合物的该20个核碱基的部分互补,则该30个核碱基的寡核苷酸中的20个核碱基部分与靶序列完全互补。同时,整个30个核碱基反义化合物根据反义化合物的其余10个核碱基是否也与靶序列互补而可以与或可以不与靶序列完全互补。

[0194] 不互补核碱基的位置可以在反义化合物的5' 端或3' 端处。可替代地,一个或多个不互补的核碱基可以在反义化合物的内部位置。当存在两个或更多个不互补核碱基时,它们可以是连续(即,相连)或不连续的。在一个实施方案中,不互补的核碱基是位于间隙聚体反义寡核苷酸的翼区段中。

[0195] 在某些实施方案中,长度是或多达12、13、14、15、16、17、18、19或20个核碱基的反义化合物包含不超过4个、不超过3个、不超过2个或不超过1个相对于靶核酸(诸如C90RF72核酸)或其指定部分不互补的核碱基。

[0196] 在某些实施方案中,长度是或多达12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30个核碱基的反义化合物包含不超过6个、不超过5个、不超过4个、不超过3个、不超过2个或不超过1个相对于靶核酸(诸如C90RF72核酸)或其指定部分不互补的核碱基。

[0197] 本文提供的反义化合物还包括与一部分靶核酸互补的那些化合物。如本文所使用,“部分”是指靶核酸的一个区域或区段内的指定数量的连续(即,相连)核碱基。“部分”还可以指反义化合物中指定数量的连续核碱基。在某些实施方案中,反义化合物与靶区段中至少8个核碱基的部分互补。在某些实施方案中,反义化合物与靶区段中至少9个核碱基的部分互补。在某些实施方案中,反义化合物与靶区段中至少10个核碱基的部分互补。在某些实施方案中,反义化合物与靶区段中至少11个核碱基的部分互补。在某些实施方案中,反义化合物与靶区段中至少12个核碱基的部分互补。在某些实施方案中,反义化合物与靶区段中至少13个核碱基的部分互补。在某些实施方案中,反义化合物与靶区段中至少14个核碱基的部分互补。在某些实施方案中,反义化合物与靶区段中至少15个核碱基的部分互补。还涵盖与靶区段中至少9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20或更多个核碱基部分或由这些值中任何两个所界定的范围互补的反义化合物。

[0198] 同一性

[0199] 本文提供的反义化合物还可以与特定核苷酸序列、SEQ ID N0或由特定Isis编号表示的化合物,或其部分具有确定的同一性百分比。如本文所使用,如果反义化合物具有相同的核碱基配对能力,则该反义化合物与本文所公开的序列相同。举例来说,在所公开的DNA序列中含有尿嘧啶代替胸腺嘧啶的RNA将被认为与该DNA序列相同,因为尿嘧啶和胸腺嘧啶都与腺嘌呤配对。也涵盖缩短和延长型的本文所描述的反义化合物以及具有与本文提供的反义化合物不相同的碱基的化合物。不相同碱基可以彼此相邻或分散于整个反义化合

物中。反化合物的同一性百分比是根据与其所比较的序列具有相同碱基配对的碱基的数量计算。

[0200] 在某些实施方案中,反化合物或其部分与本文所公开的一种或多种反化合物或SEQ ID NO,或其部分至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同。

[0201] 在某些实施方案中,将反化合物的一部分与靶核酸中的相等长度的部分相比较。在某些实施方案中,将8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24或25个核碱基的部分与靶核酸中相等长度的部分相比较。

[0202] 在某些实施方案中,将反义寡核苷酸的一部分与靶核酸中的相等长度的部分相比较。在某些实施方案中,将8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24或25个核碱基部分与靶核酸中相等长度部分相比较。

[0203] 修饰

[0204] 核苷是碱基-糖组合。核苷的核碱基(又称为碱基)部分通常是杂环碱基部分。核苷酸是另外包括与核苷的糖部分共价连接的磷酸酯基的核苷。对于包括呋喃戊糖基糖的那些核苷,磷酸酯基可以连接到该糖的2'、3'或5'羟基部分。寡核苷酸是通过相邻核苷彼此共价连接形成线性聚合的寡核苷酸来形成。在寡核苷酸结构内,常认为磷酸酯基形成寡核苷酸的核苷间键。

[0205] 反化合物的修饰涵盖核苷间键、糖部分或核碱基的取代或改变。修饰的反化合物因为具有希望的特性通常优于天然形式,这些特性诸如例如增强的细胞吸收、对核酸靶增强的亲和力、在核酸酶存在下增加的稳定性,或增加的抑制活性。

[0206] 化学修饰的核苷还可以用于增加缩短或截短的反义寡核苷酸对其靶核酸的结合亲和力。因此,用具有此类化学修饰的核苷的较短反化合物通常可以获得相当的结果。

[0207] 修饰的核苷间键

[0208] RNA和DNA的天然存在的核苷间键是3'到5'磷酸二酯键。相对于具有天然存在的核苷间键的反化合物,通常选择具有一个或多个修饰(即,非天然存在)的核苷间键的反化合物,因为其具有希望的特性,诸如例如增强的细胞吸收、对靶核酸增强的亲和力及在核酸酶存在下增加的稳定性。

[0209] 具有修饰的核苷间键的寡核苷酸包括了保留磷原子的核苷间键以及不具有磷原子的核苷间键。代表性含磷核苷间键包括但不限于,磷酸二酯、磷酸三酯、甲基膦酸酯、氨基磷酸酯及硫代磷酸酯。制备含磷和不含磷键的方法是众所周知的。

[0210] 在某些实施方案中,靶向C90RF72核酸的反化合物包含一个或多个修饰的核苷间键。在某些实施方案中,修饰的核苷间键散布于整个反化合物内。在某些实施方案中,修饰的核苷间键是硫代磷酸酯键。在某些实施方案中,反化合物中的每个核苷间键都是硫代磷酸酯核苷间键。

[0211] 修饰的糖部分

[0212] 反化合物可以任选含有一个或多个其中糖基已经被修饰的核苷。此类糖修饰的核苷可以赋予反化合物增强的核酸酶稳定性、增加的结合亲和力或一些其它的有益生物特性。在某些实施方案中,核苷包含化学修饰的呋喃核糖环部分。化学修饰的呋喃核糖环的实例包括但不限于,添加取代基(包括5'和2'取代基);桥接非偕位环原子以形成双环核酸

(BNA)；用S、N(R)或C(R₁)(R₂) (R、R₁及R₂各自独立地是H、C₁–C₁₂烷基或保护基)置换核糖基环氧原子；及其组合。化学修饰的糖的实例包括2'-F-5'-甲基取代的核昔(有关其它公开的5',2'-双取代的核昔,参见2008年8月21日公开的PCT国际申请WO 2008/101157)；或用S置换核糖基环氧原子,其中在2'-位具有进一步取代(参见公开的美国专利申请US2005-0130923,于2005年6月16日公开)；或者可替代地BNA的5'-取代(参见2007年11月22日公开的PCT国际申请WO 2007/134181,其中LNA被例如5'-甲基或5'-乙烯基取代)。

[0213] 具有修饰的糖部分的核昔的实例包括但不限于,包含5'-乙烯基、5'-甲基(R或S')、4'-S、2'-F、2'-OCH₃、2'-OCH₂CH₃、2'-OCH₂CH₂F及2'-O(CH₂)₂OCH₃取代基的核昔。2'位处的取代基也可以选自烯丙基、氨基、叠氮基、硫基、O-烯丙基、O-C₁–C₁₀烷基、OCF₃、OCH₂F、O(CH₂)₂SCH₃、O(CH₂)₂-O-N(R_m)(R_n)、O-CH₂-C(=O)-N(R_m)(R_n)及O-CH₂-C(=O)-N(R₁)-(CH₂)₂-N(R_m)(R_n),其中每个R₁、R_m及R_n独立地是H,或取代或未取代的C₁–C₁₀烷基。

[0214] 如本文所使用,“双环核昔”是指包含双环糖部分的修饰的核昔。双环核昔的实例包括但不限于,在4'与2'核糖基环原子之间包含桥的核昔。在某些实施方案中,本文提供的反义化合物包括一个或多个包含4'到2'桥的双环核昔。此类4'到2'桥连的双环核昔的实例包括但不限于,下式之一:4'-(CH₂)-O-2'(LNA)；4'-(CH₂)-S-2'；4'-(CH₂)₂-O-2'(ENA)；4'-CH(CH₃)-O-2'及4'-CH(CH₂OCH₃)-O-2'(及其类似物,参见2008年7月15日颁布的美国专利7,399,845)；4'-C(CH₃)(CH₃)-O-2'(及其类似物,参见公开的国际申请WO/2009/006478,2009年1月8日公开)；4'-CH₂-N(OCH₃)-2'(及其类似物,参见公开的国际申请WO/2008/150729,2008年12月11日公开)；4'-CH₂-O-N(CH₃)-2'(参见公开的美国专利申请US2004-0171570,2004年9月2日公开)；4'-CH₂-N(R)-O-2',其中R是H、C₁–C₁₂烷基或保护基(参见美国专利7,427,672,2008年9月23日颁布)；4'-CH₂-C(H)(CH₃)-2'(参见Chattopadhyaya等人,J.Org.Chem.,2009,74,118-134)；以及4'-CH₂-C(=CH₂)-2'(及其类似物,参见公开的国际申请WO 2008/154401,2008年12月8日公开)。

[0215] 有关双环核昔的其它报导也可以见于公开的文献中(参见例如:Singh等人,Chem.Commun.,1998,4,455-456;Koshkin等人,Tetrahedron,1998,54,3607-3630;Wahlestedt等人,Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.,2000,97,5633-5638;Kumar等人,Bioorg.Med.Chem.Lett.,1998,8,2219-2222;Singh等人,J.Org.Chem.,1998,63,10035-10039;Srivastava等人,J.Am.Chem.Soc.,2007,129(26)8362-8379;Elayadi等人,Curr.Opinion Invest.Drugs,2001,2,558-561;Braasch等人,Chem.Biol.,2001,8,1-7;及Orum等人,Curr.Opinion Mol.Ther.,2001,3,239-243;美国专利No.6,268,490、6,525,191、6,670,461、6,770,748、6,794,499、7,034,133、7,053,207、7,399,845、7,547,684以及7,696,345;美国专利公开No.US2008-0039618、US2009-0012281;美国专利序列No.60/989,574、61/026,995、61/026,998、61/056,564、61/086,231、61/097,787以及61/099,844;公开的PCT国际申请WO 1994/014226、WO 2004/106356、WO 2005/021570、WO 2007/134181、WO 2008/150729、WO 2008/154401以及WO 2009/006478)。可以将前述双环核昔的每一个制备为具有一种或多种立体化学糖构型,包括例如 α -L-呋喃核糖和 β -D-呋喃核糖(参见PCT国际申请PCT/DK98/00393,1999年3月25日以WO 99/14226公开)。

[0216] 在某些实施方案中,BNA核昔的双环糖部分包括但不限于,在呋喃戊糖基糖部分的4'位与2'位之间具有至少一个桥的化合物,其中此类桥独立地包含1个或2到4个相连的基

团,这些基团独立地选自-[C(R_a)(R_b)]_n-、-C(R_a)=C(R_b)-、-C(R_a)=N-、-C(=O)-、-C(=NR_a)-、-C(=S)-、-O-、-Si(R_a)₂-、-S(=O)_x-及-N(R_a)-;

[0217] 其中:

[0218] x是0、1或2;

[0219] n是1、2、3或4;

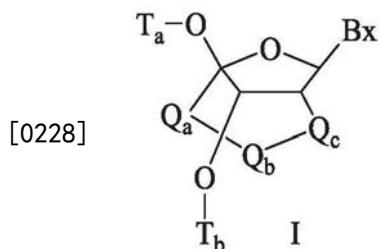
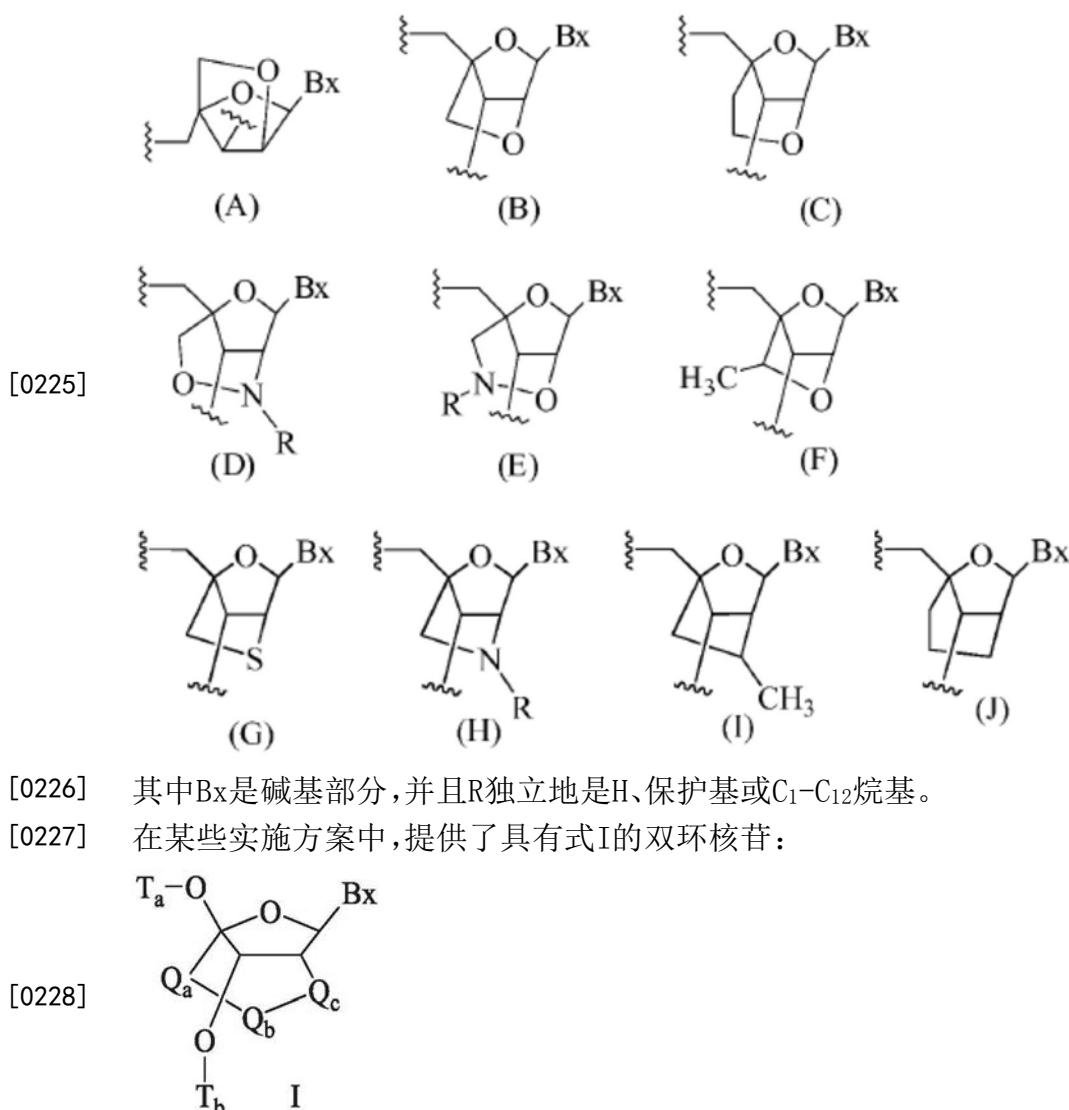
[0220] 每个R_a和R_b独立地是H、保护基、羟基、C₁-C₁₂烷基、取代的C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基、取代的C₂-C₁₂烯基、C₂-C₁₂炔基、取代的C₂-C₁₂炔基、C₅-C₂₀芳基、取代的C₅-C₂₀芳基、杂环基、取代的杂环基、杂芳基、取代的杂芳基、C₅-C₇脂环基、取代的C₅-C₇脂环基、卤素、OJ₁、NJ₁J₂、SJ₁、N₃、COOJ₁、酰基(C(=O)-H)、取代的酰基、CN、磺酰基(S(=O)₂-J₁)或亚砜基(S(=O)-J₁) ;并且

[0221] 每个J₁和J₂独立地是H、C₁-C₁₂烷基、取代的C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基、取代的C₂-C₁₂烯基、C₂-C₁₂炔基、取代的C₂-C₁₂炔基、C₅-C₂₀芳基、取代的C₅-C₂₀芳基、酰基(C(=O)-H)、取代的酰基、杂环基、取代的杂环基、C₁-C₁₂氨基烷基、取代的C₁-C₁₂氨基烷基或保护基。

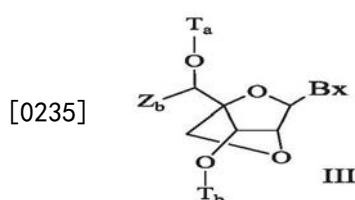
[0222] 在某些实施方案中,双环糖部分的桥是-[C(R_a)(R_b)]_n-、-[C(R_a)(R_b)]_n-O-、-C(R_aR_b)-N(R)-O-或-C(R_aR_b)-O-N(R)-。在某些实施方案中,该桥是4'-CH₂-2'、4'-(CH₂)₂-2'、4'-(CH₂)₃-2'、4'-CH₂-0-2'、4'-(CH₂)₂-0-2'、4'-CH₂-0-N(R)-2'及4'-CH₂-N(R)-0-2',其中每个R独立地是H、保护基或C₁-C₁₂烷基。

[0223] 在某些实施方案中,双环核昔另外由异构体构型定义。举例来说,包含4'-2' 亚甲基氧基桥的核昔可以呈 α -L构型或呈 β -D构型。先前已经将 α -L-亚甲基氧基(4'-CH₂-0-2')BNA掺入显示出反义活性的反义寡核昔酸中(Frieden等人,Nucleic Acids Research,2003,21,6365-6372)。

[0224] 在某些实施方案中,双环核昔包括但不限于,如以下所描绘的(A) α -L-亚甲基氧基(4'-CH₂-0-2')BNA、(B) β -D-亚甲基氧基(4'-CH₂-0-2')BNA、(C) 亚乙基氧基(4'-(CH₂)₂-0-2')BNA、(D) 氨基氧基(4'-CH₂-0-N(R)-2')BNA、(E) 氧基氨基(4'-CH₂-N(R)-0-2')BNA,以及(F) 甲基(亚甲基氧基)(4'-CH(CH₃)-0-2')BNA、(G) 亚甲基-硫基(4'-CH₂-S-2')BNA、(H) 亚甲基-氨基(4'-CH₂-N(R)-2')BNA、(I) 甲基碳环(4'-CH₂-CH(CH₃)-2')BNA,及(J) 亚丙基碳环(4'-(CH₂)₃-2')BNA。



- [0229] 其中:
- [0230] Bx是杂环碱基部分;
- [0231] —Q_a—Q_b—Q_c—是—CH₂—N(R_c)—CH₂—、—C(=O)—N(R_c)—CH₂—、—CH₂—O—N(R_c)—、—CH₂—N(R_c)—O—或—N(R_c)—O—CH₂;
- [0232] R_c是C₁—C₁₂烷基或氨基保护基;并且
- [0233] T_a和T_b各自独立地是H、羟基保护基、缀合基团、反应性磷基、磷部分或与载体介质的共价连接。
- [0234] 在某些实施方案中,提供了具有式II的双环核昔:



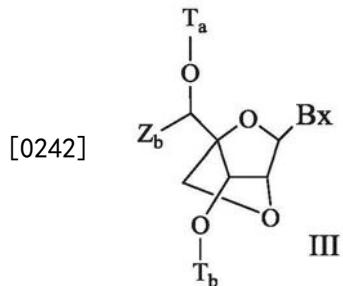
- [0236] 其中:
- [0237] Bx是杂环碱基部分;
- [0238] T_a和T_b各自独立地是H、羟基保护基、缀合基团、反应性磷基、磷部分或与载体介质

的共价连接；

[0239] Z_a 是C₁–C₆烷基、C₂–C₆烯基、C₂–C₆炔基、取代的C₁–C₆烷基、取代的C₂–C₆烯基、取代的C₂–C₆炔基、酰基、取代的酰基、取代的酰胺、硫醇或取代的硫代。

[0240] 在一个实施方案中，取代的基团的每个独立地被取代基单取代或多取代，这些取代基独立地选自卤素、氧化、羟基、OJ_c、NJ_cJ_d、SJ_c、N₃、OC(=X)J_c及NJ_eC(=X)NJ_cJ_d，其中每个J_c、J_d及J_e独立地是H、C₁–C₆烷基或取代的C₁–C₆烷基，并且X是O或NJ_c。

[0241] 在某些实施方案中，提供了具有式III的双环核昔：



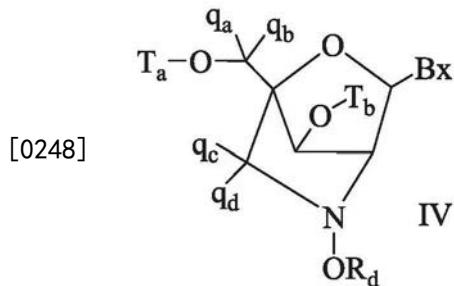
[0243] 其中：

[0244] Bx是杂环碱基部分；

[0245] T_a和T_b各自独立地是H、羟基保护基、缀合基团、反应性磷基、磷部分或与载体介质的共价连接；

[0246] Z_b是C₁–C₆烷基、C₂–C₆烯基、C₂–C₆炔基、取代的C₁–C₆烷基、取代的C₂–C₆烯基、取代的C₂–C₆炔基或取代的酰基(C(=O)–)。

[0247] 在某些实施方案中，提供了具有式IV的双环核昔：



[0249] 其中：

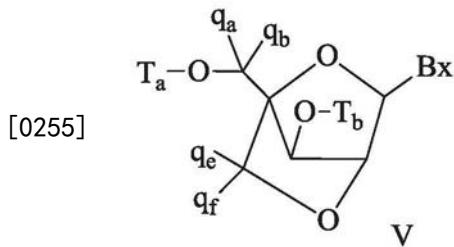
[0250] Bx是杂环碱基部分；

[0251] T_a和T_b各自独立地是H、羟基保护基、缀合基团、反应性磷基、磷部分或与载体介质的共价连接；

[0252] R_d是C₁–C₆烷基、取代的C₁–C₆烷基、C₂–C₆烯基、取代的C₂–C₆烯基、C₂–C₆炔基或取代的C₂–C₆炔基；

[0253] 每个q_a、q_b、q_c及q_d独立地是H、卤素、C₁–C₆烷基、取代的C₁–C₆烷基、C₂–C₆烯基、取代的C₂–C₆烯基、C₂–C₆炔基或取代的C₂–C₆炔基、C₁–C₆烷氧基、取代的C₁–C₆烷氧基、酰基、取代的酰基、C₁–C₆氨基烷基或取代的C₁–C₆氨基烷基。

[0254] 在某些实施方案中，提供了具有式V的双环核昔：



[0256] 其中：

[0257] Bx是杂环碱基部分；

[0258] T_a和T_b各自独立地是H、羟基保护基、缀合基团、反应性磷基、磷部分或与载体介质的共价连接；

[0259] q_a、q_b、q_e及q_f各自独立地是氢、卤素、C₁—C₁₂烷基、取代的C₁—C₁₂烷基、C₂—C₁₂烯基、取代的C₂—C₁₂烯基、C₂—C₁₂炔基、取代的C₂—C₁₂炔基、C₁—C₁₂烷氧基、取代的C₁—C₁₂烷氧基、OJ_j、SJ_j、SOJ_j、SO₂J_j、NJ_jJ_k、N₃、CN、C(=O)OJ_j、C(=O)NJ_jJ_k、C(=O)J_j、O—C(=O)NJ_jJ_k、N(H)C(=NH)NJ_jJ_k、N(H)C(=O)NJ_jJ_k或N(H)C(=S)NJ_jJ_k；

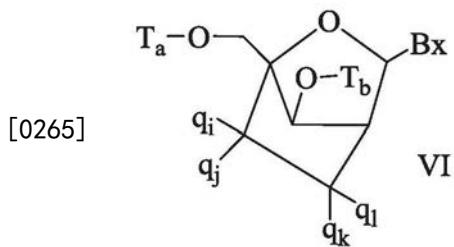
[0260] 或q_e和q_f一起是=C(q_g)(q_h)；

[0261] q_g和q_h各自独立地是H、卤素、C₁—C₁₂烷基或取代的C₁—C₁₂烷基。

[0262] 亚甲基氧基(4'-CH₂-O-2')BNA单体腺嘌呤、胞嘧啶、鸟嘌呤、5-甲基-胞嘧啶、胸腺嘌呤及尿嘧啶的合成和制备,以及其寡聚反应和核酸识别特性已经得到描述(Koshkin等人, Tetrahedron, 1998, 54, 3607-3630)。BNA和其制备也描述于WO 98/39352和WO 99/14226中。

[0263] 也已经制备出亚甲基氧基(4'-CH₂-O-2')BNA的类似物和2'-硫代BNA(Kumar等人, Bioorg. Med. Chem. Lett., 1998, 8, 2219-2222)。包含寡聚脱氧核糖核苷酸双链体作为核酸聚合酶的底物的锁核苷类似物的制备也已经得到描述(Wengel等人, WO 99/14226)。另外,本领域中已经描述了2'-氨基-BNA(一种新颖的构象限制性高亲和力寡核苷酸类似物)的合成(Singh等人, J. Org. Chem., 1998, 63, 10035-10039)。此外,已经制备出2'-氨基-BNA和2'-甲基氨基-BNA并且先前已经报导其与互补RNA和DNA链的双链体的热稳定性。

[0264] 在某些实施方案中,提供了具有式VI的双环核苷：



[0266] 其中：

[0267] Bx是杂环碱基部分；

[0268] T_a和T_b各自独立地是H、羟基保护基、缀合基团、反应性磷基、磷部分或与载体介质的共价连接；

[0269] 每个q_i、q_j、q_k及q_l独立地是H、卤素、C₁—C₁₂烷基、取代的C₁—C₁₂烷基、C₂—C₁₂烯基、取代的C₂—C₁₂烯基、C₂—C₁₂炔基、取代的C₂—C₁₂炔基、C₁—C₁₂烷氧基、取代的C₁—C₁₂烷氧基、OJ_j、SJ_j、SOJ_j、SO₂J_j、NJ_jJ_k、N₃、CN、C(=O)OJ_j、C(=O)NJ_jJ_k、C(=O)J_j、O—C(=O)NJ_jJ_k、N(H)C(=NH)NJ_jJ_k、N(H)C(=O)NJ_jJ_k或N(H)C(=S)NJ_jJ_k；

NJ_jJ_k、N(H)C(=O)NJ_jJ_k或N(H)C(=S)NJ_jJ_k; 并且

[0270] q_i和q_j或q₁和q_k同时是=C(q_g) (q_h) , 其中q_g和q_h各自独立地是H、卤素、C₁-C₁₂烷基或取代的C₁-C₁₂烷基。

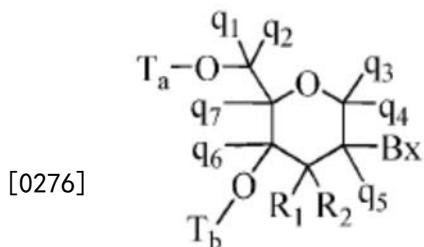
[0271] 具有4'--(CH₂)₃-2'桥和烯基类似物桥4'-CH=CH-CH₂-2'的一种碳环双环核苷已经得到描述(Freier等人, Nucleic Acids Research, 1997, 25 (22), 4429-4443; 及Albaek等人, J.Org.Chem., 2006, 71, 7731-7740)。碳环双环核苷的合成和制备以及其寡聚反应和生物化学研究也已经得到描述(Srivastava等人, J.Am.Chem.Soc., 2007, 129 (26), 8362-8379)。

[0272] 如本文所使用,“4'-2' 双环核苷”或“4' 到2' 双环核苷”是指包含呋喃糖环并且包含连接呋喃糖环的两个碳原子的桥的一种双环核苷,该桥连接了该糖环的2' 碳原子和4' 碳原子。

[0273] 如本文所使用,“单环核苷”是指包含修饰的糖部分并且这些糖部分不是双环糖部分的核苷。在某些实施方案中,核苷的糖部分或糖部分类似物可以在任何位置进行修饰或取代。

[0274] 如本文所使用,“2' -修饰的糖”意指在2' 位进行修饰的呋喃糖基糖。在某些实施方案中,此类修饰包括了选自以下各项的取代:卤代物,包括但不限于,取代和未取代的烷氨基、取代和未取代的硫烷基、取代和未取代的氨基烷基、取代和未取代的烷基、取代和未取代的烯丙基,以及取代和未取代的炔基。在某些实施方案中,2' 修饰选自包括但不限于以下各物的取代基:0[(CH₂)_nO]_mCH₃、0(CH₂)_nNH₂、0(CH₂)_nCH₃、0(CH₂)_nF、0(CH₂)_nONH₂、OCH₂C(=O)N(H)CH₃及0(CH₂)_nON[(CH₂)_nCH₃]₂, 其中n和m是1到约10。其它2'-取代基也可以选自:C₁-C₁₂烷基、取代的烷基、烯基、炔基、烷芳基、芳烷基、0-烷芳基或0-芳烷基、SH、SCH₃、OCN、Cl、Br、CN、F、CF₃、OCF₃、SOCH₃、S₂O₂CH₃、ONO₂、NO₂、N₃、NH₂、杂环烷基、杂环烷芳基、氨基烷基氨基、聚烷基氨基、取代的甲硅烷基、RNA裂解基团、报告基团(reporter group)、嵌入剂(intercalator)、用于改良药物动力学特性的基团,或用于改良反义化合物的药效学特性的基团,以及具有类似特性的其它取代基。在某些实施方案中,修饰的核苷包含2' -MOE侧链(Baker等人, J.Biol.Chem., 1997, 272, 11944-12000)。此类2'-MOE取代已经被描述为具有相较于未修饰的核苷和其它修饰的核苷(诸如2' -0-甲基、0-丙基及0-氨基丙基)有所改良的结合亲和力。也已经显示,具有2' -MOE取代基的寡核苷酸是基因表达的反义抑制剂,对于体内使用具有颇具前景的特征(Martin, Helv.Chim.Acta, 1995, 78, 486-504; Altmann等人, Chimia, 1996, 50, 168-176; Altmann等人, Biochem.Soc.Trans., 1996, 24, 630-637; 以及Altmann等人, Nucleosides Nucleotides, 1997, 16, 917-926)。

[0275] 如本文所使用,“修饰的四氢吡喃核苷”或“修饰的THP核苷”意指正常核苷中的呋喃戊糖基残基被六元四氢吡喃“糖”(一种糖替代物)取代的核苷。修饰的THP核苷包括但不限于,本领域中称为己糖醇核酸(HNA)、安尼妥核酸(anitol nucleic acid, ANA)、甘露醇核酸(MAN) (参见Leumann, Bioorg.Med.Chem., 2002, 10, 841-854)、氟代HNA(F-HNA)或具有式VII的那些化合物:



VII

[0277] 其中式VII的所述至少一种四氢吡喃核昔类似物各自独立地：

[0278] Bx是杂环碱基部分；

[0279] T_a和T_b各自独立地是将四氢吡喃核昔类似物连接到反义化合物的核昔间连接基团，或T_a和T_b之一是将四氢吡喃核昔类似物连接到反义化合物的核昔间连接基团并且T_a和T_b中另一个是H、羟基保护基、连接的缀合基团或者5'末端或3'末端基团；

[0280] q₁、q₂、q₃、q₄、q₅、q₆及q₇各自独立地是H、C₁-C₆烷基、取代的C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、取代的C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基或取代的C₂-C₆炔基；并且R₁和R₂的每一个选自氢、羟基、卤素、取代的或未取代的烷氧基、NJ₁J₂、SJ₁、N₃、OC(=X)J₁、OC(=X)NJ₁J₂、NJ₃C(=X)NJ₁J₂以及CN，其中X是O、S或NJ₁，并且每个J₁、J₂及J₃独立地是H或C₁-C₆烷基。

[0281] 在某些实施方案中，提供了式VII的修饰的THP核昔，其中q₁、q₂、q₃、q₄、q₅、q₆及q₇各自是H。在某些实施方案中，q₁、q₂、q₃、q₄、q₅、q₆及q₇中至少一个不是H。在某些实施方案中，q₁、q₂、q₃、q₄、q₅、q₆及q₇中至少一个是甲基。在某些实施方案中，提供了式VII的THP核昔，其中R₁和R₂之一是氟。在某些实施方案中，R₁是氟并且R₂是H；R₁是甲氧基并且R₂是H；以及R₁是H并且R₂是甲氧基乙氧基。

[0282] 如本文所使用，“2' -修饰的”或“2' -取代的”是指包含糖的核昔，所述糖在2' 位包含除H或OH外的取代基。2' -修饰的核昔包括但不限于，连接糖环两个碳原子的桥连接了该糖环的2' 碳和另一个碳的双环核昔；以及具有非桥接的2' 取代基的核昔，所述取代基诸如烯丙基、氨基、叠氮基、硫代、0-烯丙基、0-C₁-C₁₀烷基、-OCF₃、0-(CH₂)₂-0-CH₃、2'-0-(CH₂)₂SCH₃、0-(CH₂)₂-0-N(R_m)(R_n)或0-CH₂-C(=O)-N(R_m)(R_n)，其中每个R_m和R_n独立地是H，或取代或未取代的C₁-C₁₀烷基。2' -修饰的核昔可以另外例如在糖的其它位置和/或在核碱基处包含其它修饰。

[0283] 如本文所使用，“2' -F”是指包含糖的核昔，其在2' 位包含氟基。

[0284] 如本文所使用，“2' -OMe”或“2' -OCH₃”或“2' -0-甲基”各自是指包含糖的核昔，其在糖环的2' 位包含-OCH₃基团。

[0285] 如本文所使用，“MOE”或“2' -MOE”或“2' -OCH₂CH₂OCH₃”或“2' -0-甲氧基乙基”各自是指包含糖的核昔，其在糖环的2' 位包含-OCH₂CH₂OCH₃基团。

[0286] 如本文所使用，“寡核昔酸”是指包含多个相连的核昔的化合物。在某些实施方案中，该多个核昔中的一个或多个被修饰。在某些实施方案中，寡核昔酸包含一个或多个核糖核昔(RNA)和/或脱氧核糖核昔(DNA)。

[0287] 本领域中也已知可以用于修饰用于掺入反义化合物中的核昔的许多其它双环和三环糖替代物环系统(参见例如评述文章:Leumann, Bioorg. Med. Chem., 2002, 10, 841-

854)。

[0288] 此类环系统可以经历各种另外的取代以增强活性。

[0289] 用于制备修饰的糖的方法是本领域技术人员众所周知的。

[0290] 在具有修饰的糖部分的核苷酸中,核碱基部分(天然核碱基部分、修饰的核碱基部分或其组合)保持与适当核酸靶杂交。

[0291] 在某些实施方案中,反义化合物包含一个或多个具有修饰的糖部分的核苷。在某些实施方案中,修饰的糖部分是2'-MOE。在某些实施方案中,2'-MOE修饰的核苷是以间隙聚体基序排列。在某些实施方案中,修饰的糖部分是具有(4'-CH(CH₃)-0-2')桥接基团的双环核苷。在某些实施方案中,(4'-CH(CH₃)-0-2')修饰的核苷排列在整个间隙聚体基序的翼中。

[0292] 用于配制药物组合物的组合物和方法

[0293] 可以将反义寡核苷酸与药学上可接受活性物质或惰性物质混合以制备药物组合物或制剂。用于配制药物组合物的组合物和方法取决于多个标准,包括但不限于,施用途径、疾病程度或待施用的剂量。

[0294] 可以通过将靶向C90RF72核酸的反义化合物与适合的药学上可接受的稀释剂或载体组合,以药物组合物形式利用该反义化合物。药学上可接受的稀释剂包括磷酸盐缓冲生理盐水(PBS)。PBS是适用于肠胃外递送的组合物的一种稀释剂。因此,在一个实施方案中,本文所描述的方法中使用的是包含了靶向C90RF72核酸的反义化合物和药学上可接受的稀释剂的药物组合物。在某些实施方案中,药学上可接受的稀释剂是PBS。在某些实施方案中,反义化合物是反义寡核苷酸。

[0295] 包含反义化合物的药物组合物涵盖了在施用给动物(包括人类)时能够提供(直接或间接)其生物活性代谢物或残基的任何药学上可接受的盐、酯或此类酯的盐,或任何其它寡核苷酸。因此,例如,本公开还涉及反义化合物的药学上可接受的盐、前药、此类前药的药学上可接受的盐,及其它生物等效物。适合的药学上可接受的盐包括但不限于,钠盐和钾盐。

[0296] 前药可以包括在反义化合物的一端或两端掺入在体内被内源核酸酶裂解形成活性反义化合物的另外的核苷。

[0297] 缀合的反义化合物

[0298] 反义化合物可以共价连接到增强所得反义寡核苷酸的活性、细胞分布或细胞吸收的一个或多个部分或缀合物。典型的缀合基团包括胆固醇部分和脂质部分。另外的缀合基团包括碳水化合物、磷脂、生物素、吩嗪、叶酸、菲啶、蒽醌、吖啶、荧光素、若丹明、香豆素及染料。

[0299] 反义化合物还可以被修饰成具有一个或多个稳定基团,这些稳定基团一般附接到反义化合物的一个或两个末端以增强诸如例如核酸酶稳定性等特性。稳定基团中包括帽结构。这些末端修饰保护具有末端核酸的反义化合物免于被核酸外切酶降解,并且能帮助在细胞内进行递送和/或定位。所述帽可以存在于5'末端(5'-帽)或3'末端(3'-帽),或者可以存在于两个末端上。帽结构是本领域中众所周知的并且包括例如倒置的脱氧脱碱基帽。可以用于对反义化合物的一端或两端戴帽以赋予核酸酶稳定性的其它3'-稳定基团和5'-稳定基团包括2003年1月16日公开的WO 03/004602中所公开的那些。

[0300] 细胞培养和反义化合物处理

[0301] 反义化合物对C90RF72核酸的含量、活性或表达的影响可以在体外于多种细胞类型中进行测试。用于此类分析的细胞类型可得自商业供应商(例如American Type Culture Collection, Manassas, VA; Zen-Bio, Inc., Research Triangle Park, NC; Clonetics Corporation, Walkersville, MD)并且将其根据供应商的说明书,使用可商购获得的试剂(例如Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, CA)培养。说明性细胞类型包括但不限于,HepG2细胞、Hep3B细胞及原代肝细胞。

[0302] 反义寡核苷酸的体外测试

[0303] 本文描述了用反义寡核苷酸处理细胞的方法,该方法可以适当修改以用其它反义化合物进行处理。

[0304] 一般来说,当细胞在培养中达到约60%-80%汇合时,用反义寡核苷酸处理细胞。

[0305] 常用于将反义寡核苷酸引入培养的细胞中的一种试剂包括阳离子脂质转染试剂LIPOFECTIN(Invitrogen, Carlsbad, CA)。将反义寡核苷酸与LIPOFECTIN在OPTI-MEM 1(Invitrogen, Carlsbad, CA)中混合以达到反义寡核苷酸的希望的最终浓度以及LIPOFECTIN浓度(典型地在每100nM反义寡核苷酸2到12ug/mL范围内)。

[0306] 用于将反义寡核苷酸引入培养的细胞中的另一种试剂包括LIPOFECTAMINE(Invitrogen, Carlsbad, CA)。将反义寡核苷酸与LIPOFECTAMINE在OPTI-MEM1低血清培养基(Invitrogen, Carlsbad, CA)中混合以达到反义寡核苷酸的希望的浓度以及LIPOFECTAMINE浓度(典型地在每100nM反义寡核苷酸2到12ug/mL范围内)。

[0307] 用于将反义寡核苷酸引入培养的细胞中的另一种技术包括电穿孔。

[0308] 用反义寡核苷酸,通过常规方法处理细胞。典型地在反义寡核苷酸处理之后16-24小时采集细胞,此时通过本领域中已知以及本文中描述的方法测量靶核酸的RNA或蛋白质含量。一般来说,当以一式多份进行处理时,呈现的数据是重复处理的平均值。

[0309] 所用反义寡核苷酸的浓度随细胞系而变化。确定特定细胞系的最佳反义寡核苷酸浓度的方法是本领域中众所周知的。当用LIPOFECTAMINE转染时,所用反义寡核苷酸的浓度典型地在1nM到300nM范围内。当使用电穿孔进行转染时,所用反义寡核苷酸的浓度较高,在625nM到20,000nM范围内。

[0310] RNA分离

[0311] 可以对总细胞RNA或多聚(A)+mRNA进行RNA分析。RNA分离方法是本领域众所周知的。RNA是使用本领域中众所周知的方法,例如使用TRIZOL试剂(Invitrogen, Carlsbad, CA),根据制造商推荐的方案制备。

[0312] 靶含量或表达抑制的分析

[0313] 可以通过本领域中已知的多种方式测定C90RF72核酸的含量或表达的抑制。举例来说,可以通过例如RNA印迹分析、竞争性聚合酶链反应(PCR)或定量实时PCR来对靶核酸含量进行定量。可以对总细胞RNA或多聚(A)+mRNA进行RNA分析。分离RNA的方法是本领域众所周知的。RNA印迹分析也是本领域中的常规分析。定量实时PCR可以便利地使用可从PE-Applied Biosystems(Foster City, CA)商购获得的的ABI PRISM 7600、7700或7900序列检测系统实现,并且根据制造商的说明书使用。

[0314] 靶RNA含量的定量实时PCR分析

[0315] 可以根据制造商的说明书,使用ABI PRISM 7600、7700或7900序列检测系统(PE-Applied Biosystems,Foster City,CA)通过定量实时PCR实现靶RNA含量的定量。定量实时PCR的方法是本领域中众所周知的。

[0316] 在实时PCR之前,使分离的RNA进行逆转录酶(RT)反应,产生互补DNA(cDNA),然后将其用作实时PCR扩增的底物。RT和实时PCR反应是在相同样品孔中依序进行的。RT和实时PCR试剂是从Invitrogen(Carlsbad,CA)获得的。RT实时PCR反应是通过本领域技术人员众所周知的方法进行的。

[0317] 使用表达恒定的基因(诸如亲环蛋白A(cyclophilinA))的表达水平,或通过使用RIBOGREEN(Invitrogen, Inc. Carlsbad, CA)对总RNA定量,对由实时PCR获得的基因(或RNA)靶的数量进行归一化。亲环蛋白A的表达是通过实时PCR、通过与靶同时执行、多路分析或分开定量的。总RNA是使用RIBOGREEN RNA定量试剂(Invitrogen, Inc. Eugene, OR)定量的。Jones, L. J. 等人(Aalytical Biochemistry, 1998, 265, 368-374)中传授了通过RIBOGREEN进行的RNA定量方法。使用CYTOFLUOR 4000仪器(PE Applied Biosystems)来测量RIBOGREEN荧光。

[0318] 探针和引物被设计成与C90RF72核酸杂交。用于设计实时PCR探针和引物的方法是本领域中众所周知的,并且可以包括使用诸如PRIMER EXPRESS软件(Applied Biosystems, Foster City, CA)的软件。

[0319] 蛋白质含量的分析

[0320] C90RF72核酸的反义抑制可以通过测量C90RF72蛋白质含量来评估。可以通过本领域中众所周知的多种方式对C90RF72的蛋白质含量进行评价或定量,诸如免疫沉淀法、蛋白质印迹分析(免疫印迹法)、酶联免疫吸附剂测定(ELISA)、定量蛋白质测定、蛋白质活性测定(例如胱天蛋白酶活性测定)、免疫组织化学分析、免疫细胞化学分析或荧光活化的细胞分选术(FACS)。针对靶的抗体可以从诸如MSRS抗体目录(Aerie Corporation, Birmingham, MI)的多种来源鉴别并获得,或者可以经由本领域中众所周知的常规单克隆或多克隆抗体产生方法制备。用于检测小鼠、大鼠、猴及人C90RF72的抗体是可商购获得的。

[0321] 反义化合物的体内测试

[0322] 在动物体内测试反义化合物,例如反义寡核苷酸,以评估其抑制C90RF72表达并产生表型变化(诸如运动功能和呼吸作用改良)的能力。在某些实施方案中,运动功能是通过在动物中进行转棒(rotarod)、握力、爬杆、开放领域表现、平衡木、后爪足印测试来测量。在某些实施方案中,呼吸作用是通过在动物中进行全身体积描记法、创伤阻力(invasive resistance)及顺应性测量来测量的。测试可以在正常动物中或在实验疾病模型中进行。对于施用给动物,在药学上可接受的稀释剂(诸如磷酸盐缓冲盐水)中配制反义寡核苷酸。施用包括肠胃外施用途径,诸如腹膜内、静脉内及皮下施用。反义寡核苷酸剂量和给药频率的计算是在本领域技术人员的能力范围内,并且取决于如施用途径及动物体重的因素。在用反义寡核苷酸治疗一段时间之后,从CNS组织或CSF中分离出RNA,并测量C90RF72核酸表达的变化。

[0323] 靶向C90RF72

[0324] 本文所描述的反义寡核苷酸可以在RNA加工的任何阶段中与C90RF72核酸杂交。举例来说,本文描述了与前体mRNA或成熟mRNA互补的反义寡核苷酸。另外地,本文所描述的反

义寡核苷酸可以与C90RF72核酸的任何成分杂交。举例来说,本文描述了与C90RF72核酸中的外显子、内含子、5' UTR、3' UTR、重复序列区、六核苷酸重复扩增、剪接点、外显子:外显子剪接点、外显子剪接沉默子(ESS)、外显子剪接增强子(ESE)、外显子1a、外显子1b、外显子1c、外显子1d、外显子1e、外显子2、外显子3、外显子4、外显子5、外显子6、外显子7、外显子8、外显子9、外显子10、外显子11、内含子1、内含子2、内含子3、内含子4、内含子5、内含子6、内含子7、内含子8、内含子9或内含子10互补的反义寡核苷酸。

[0325] 在某些实施方案中,本文所描述的反义寡核苷酸与C90RF72的所有变体杂交。在某些实施方案中,本文所描述的反义寡核苷酸与C90RF72的某些变体选择性杂交。在某些实施方案中,本文所描述的反义寡核苷酸与含有六核苷酸重复扩增的C90RF72变体选择性杂交。在某些实施方案中,此类含有六核苷酸重复扩增的C90RF72变体包括SEQ ID NO:1-3及6-10。在某些实施方案中,此类六核苷酸重复扩增包含GGGGCC、GGGGGG、GGGGGC或GGGGCG中任一种的至少30次重复。

[0326] 在某些实施方案中,本文所描述的反义寡核苷酸抑制C90RF72的所有变体的表达。在某些实施方案中,本文所描述的反义寡核苷酸同等地抑制C90RF72的所有变体的表达。在某些实施方案中,本文所描述的反义寡核苷酸优先抑制C90RF72的某些变体的表达。在某些实施方案中,本文所描述的反义寡核苷酸优先抑制含有六核苷酸重复扩增的C90RF72变体的表达。在某些实施方案中,此类含有六核苷酸重复扩增的C90RF72变体包括SEQ ID NO:1-3及6-10。在某些实施方案中,此类六核苷酸重复扩增包含GGGGCC、GGGGGG、GGGGGC或GGGGCG中任一种的至少30次重复。在某些实施方案中,六核苷酸重复扩增形成核灶。在某些实施方案中,本文所描述的反义寡核苷酸可用于减少核灶。就具有核灶的细胞百分比以及每个细胞中核灶的数量来说,可以减少核灶。

[0327] 基于早先针对重复扩增的研究,出于两个原因,不太可能预测在六核苷酸重复扩增之外靶向C90RF72的反义寡核苷酸是否会成功地C90RF72的表达。第一,C90RF72重复扩增是位于内含子中并且不了解核灶中的RNA是否仅含这些重复序列,还是另外含有侧接的内含子序列。举例来说,早先关于2型肌强直性营养不良(DM2;该疾病是由ZNF9基因内含子1中的CCTG扩增突变引起)的研究确定了较大的DM2扩增不能防止等位基因特异性前体mRNA剪接、转录物的核输出,或稳态mRNA或蛋白质含量。该研究进一步证实,所发现的与该疾病有关的核糖核包涵体富集CCUG扩增,但不含侧接的内含子序列。这些数据表明,DM2突变的下游分子效应可以仅由CCUG重复区域的积累触发。因此,这一研究暗示,仅靶向CCUG重复扩增将引起疾病的改善,因为靶向侧接序列,尤其是该重复扩增的下游区域,将不会影响核糖核包涵体的形成(Margolis等人, Hum. Mol. Genet., 2006, 15:1808-1815)。第二,尚不了解含有这些重复序列的C90RF72内含子1在核灶中切除和积累有多快。因此,不太可能预测靶向前体mRNA是否会引起重复RNA和核灶的消除。

[0328] C90FF72特征

[0329] 本文所描述的反义寡核苷酸可以在任何加工阶段,在C90RF72基因的任何成分内与任何C90RF72变体杂交。举例来说,本文描述的反义寡核苷酸可以与外显子、内含子、5' UTR、3' UTR、重复序列区、六核苷酸重复扩增、剪接点、外显子:外显子剪接点、外显子剪接沉默子(ESS)、外显子剪接增强子(ESE)、外显子1a、外显子1b、外显子1c、外显子1d、外显子1e、外显子2、外显子3、外显子4、外显子5、外显子6、外显子7、外显子8、外显子9、外显子10、外显

子11、内含子1、内含子2、内含子3、内含子4、内含子5、内含子6、内含子7、内含子8、内含子9或内含子10杂交。举例来说,反义寡核苷酸可以靶向下表1-5中关于以下描述的各种C90RF72变体所表征的任何外显子。本文所描述的反义寡核苷酸还可以靶向下表中未表征的变体并且这些变体表征于GENBANK中。此外,本文所描述的反义寡核苷酸还可以靶向除外显子外的成分并且这些成分表征于GENBANK中。

[0330] 表1

[0331] NM_001256054.1 (SEQ ID NO:1) 的功能区段

外显子编号	mRNA 起始位点	mRNA 终止位点	关于 SEQ ID NO: 2 的起始位点	关于 SEQ ID NO: 2 的终止位点
外显子 1C	1	158	1137	1294
外显子 2	159	646	7839	8326
外显子 3	647	706	9413	9472
外显子 4	707	802	12527	12622
外显子 5	803	867	13354	13418
外显子 6	868	940	14704	14776
外显子 7	941	1057	16396	16512
外显子 8	1058	1293	18207	18442
外显子 9	1294	1351	24296	24353
外显子 10	1352	1461	26337	26446
外显子 11	1462	3339	26581	28458

[0332] 表2

[0333] NM_018325.3 (SEQ ID NO:4) 的功能区段

外显子编号	mRNA 起始位点	mRNA 终止位点	关于 SEQ ID NO: 2 的起始位点	关于 SEQ ID NO: 2 的终止位点
外显子 1B	1	63	1510	1572
外显子 2	64	551	7839	8326
外显子 3	552	611	9413	9472
外显子 4	612	707	12527	12622
外显子 5	708	772	13354	13418
外显子 6	773	845	14704	14776
外显子 7	846	962	16396	16512
外显子 8	963	1198	18207	18442
外显子 9	1199	1256	24296	24353
外显子 10	1257	1366	26337	26446

[0336]	外显子 11	1367	3244	26581	28458
--------	--------	------	------	-------	-------

[0337] 表3

[0338] NM_145005.5 (SEQ ID NO:6) 的功能区段

外显子编号	mRNA 起始位 点	mRNA 终止位 点	关于 SEQ ID NO: 2 的起始位 点	关于 SEQ ID NO: 2 的终止位 点
外显子 1A	1	80	1137	1216
外显子 2	81	568	7839	8326
外显子 3	569	628	9413	9472
外显子 4	629	724	12527	12622
外显子 5B(外显子 5 在内含子 5 中)	725	1871	13354	14500

[0340] 表4

[0341] DB079375.1 (SEQ ID NO:7) 的功能区段

外显子编号	mRNA 起始位 点	mRNA 终止位 点	关于 SEQ ID NO: 2 的起 始位点	关于 SEQ ID NO: 2 的 终止位 点
外显子 1E	1	35	1135	1169
外显子 2	36	524	7839	8326
外显子 3(在完整外显子 末端之前的 EST 末端)	525	562	9413	9450

[0343] 表5

[0344] BU194591.1 (SEQ ID NO:8) 的功能区段

外显子编号	mRNA 起始 位点	mRNA 终止 位点	关于 SEQ ID NO: 2	关于 SEQ ID NO: 2
-------	------------------	------------------	--------------------------	--------------------------

			的起 始位 点	的终 止位 点
[0346]	外显子 1D	1	36	1241
	外显子 2	37	524	7839
	外显子 3	525	584	9413
	外显子 4	585	680	12527
	外显子 5B (外显子 5 在内含子 5 中)	681	798	13354
				13465

[0347] 某些适应症

[0348] 在某些实施方案中,本文提供了治疗个体的方法,所述方法包括施用一种或多种本文所描述的药物组合物。在某些实施方案中,个体患有神经退化性疾病。在某些实施方案中,个体有发展神经退化性疾病(包括但不限于,ALS或FTD)的风险。在某些实施方案中,个体已经鉴别为患有C90RF72相关疾病。在某些实施方案中,个体已经鉴别为患有C90RF72六核苷酸重复扩增相关疾病。在某些实施方案中,本文提供了用于预防性减少个体中C90RF72表达的方法。某些实施方案包括通过向个体施用治疗有效量的靶向C90RF72核酸的反义化合物来靶向有需要的个体。

[0349] 在一个实施方案中,施用治疗有效量的靶向C90RF72核酸的反义化合物是通过监测个体中的C90RF72含量以确定个体对反义化合物施用的反应来确定的。个体对反义化合物施用的反应可以由医师用于确定治疗干预的量和持续时间。

[0350] 在某些实施方案中,靶向C90RF72核酸的反义化合物的施用使C90RF72表达减少至少15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或99%,或由这些值中任何两个界定的范围。在某些实施方案中,靶向C90RF72核酸的反义化合物的施用使动物的运动功能和呼吸作用改良。在某些实施方案中,C90RF72反义化合物的施用使运动功能和呼吸作用改良至少15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或99%,或由这些值中任何两个界定的范围。

[0351] 在某些实施方案中,使用了包含靶向C90RF72的反义化合物的药物组合物来制备供治疗患有或易患神经退化性疾病(包括ALS和FTD)的患者用的药物。

[0352] 某些组合疗法

[0353] 在某些实施方案中,将本文所描述的一种或多种药物组合物与一种或多种其它药剂共施用。在某些实施方案中,这一种或多种其它药剂被设计用于治疗与本文所描述的一种或多种药物组合物所治疗的相同的疾病、病症或疾患。在某些实施方案中,这一种或多种其它药剂被设计用于治疗与本文所描述的该一种或多种的药物组合物所治疗的不同的疾病、病症或疾患。在某些实施方案中,这一种或多种其它药剂被设计用于治疗本文所描述的一种或多种药物组合物的不希望的副作用。在某些实施方案中,将本文所描述的一种或多种药物组合物与另一种药剂共施用以治疗所述其它药剂的不希望的作用。在某些实施方案中,将本文所描述的一种或多种药物组合物与另一种其它药剂共施用以产生组合作用。在

某些实施方案中,将本文所描述的一种或多种药物组合物与另一种其它药剂共施用以产生协同作用。

[0354] 在某些实施方案中,本文所描述的一种或多种药物组合物与一种或多种其它药剂是同时施用的。在某些实施方案中,本文所描述的一种或多种药物组合物与一种或多种其它药剂是在不同时间施用的。在某些实施方案中,本文所描述的一种或多种药物组合物与一种或多种其它药剂一起制备成单一制剂。在某些实施方案中,本文所描述的一种或多种药物组合物与一种或多种其它药剂是分开制备的。

[0355] 在某些实施方案中,可以与本文所描述的药物组合物共施用的药剂包括利鲁唑(Riluzole)(力如太(Rilutek))、力奥来素(Lioresal)及Dexpramipexole。

[0356] 在某些实施方案中,可以与本文所描述的C90RF72特异性抑制剂共施用的药剂包括但不限于,另外的C90RF72抑制剂。在某些实施方案中,共施用的药剂是在施用本文所描述的药物组合物之前施用。在某些实施方案中,共施用的药剂是在施用本文所描述的药物组合物之后施用。在某些实施方案中,共施用的药剂是与本文所描述的药物组合物同时施用。在某些实施方案中,共施用的药剂的剂量与单独施用该共施用的药剂时将施用的剂量相同。在某些实施方案中,共施用的药剂的剂量低于单独施用该共施用的药剂时将施用的剂量。在某些实施方案中,共施用的药剂的剂量高于单独施用该共施用的药剂时将施用的剂量。

[0357] 在某些实施方案中,第二化合物的共施用使第一化合物的作用增强,由此这些化合物的共施用引起的作用比仅施用第一化合物的作用强。在其它实施方案中,共施用引起的作用是这些化合物在单独施用时的作用的加和。在某些实施方案中,共施用引起的作用是这些化合物在单独施用时的作用的超加和。在某些实施方案中,第一化合物是反义化合物。在某些实施方案中,第二化合物是反义化合物。

实施例

[0358] 非限制性公开内容以及通过引用并入

[0359] 尽管已经根据某些实施方案具体地描述了本文所描述的某些化合物、组合物和方法,但以下实施例仅用于说明本文所描述的化合物并且不打算限制这些化合物。本申请中陈述的每一参考文献都通过引用的方式整体并入本文中。

[0360] 实施例1:HepG2细胞中人C90RF72的反义抑制

[0361] 设计出靶向C90RF72核酸的反义寡核苷酸并且在体外测试其对C90RF72mRNA的影响。在一系列具有类似培养条件的实验中测试这些反义寡核苷酸。每一实验的结果呈现于以下所示各表中。使用电穿孔法,用7,000nM的反义寡核苷酸转染按每孔20,000个细胞的密度培养的HepG2细胞。在处理约24小时时间之后,从细胞中分离出RNA,并通过定量实时PCR测量C90RF72mRNA含量。使用人引物探针集RTS3750(正向序列TGTGACAGTTGGAATGCAGTGA,在本文中指定为SEQ ID NO:15;反向序列GCCACTTAAAGCAATCTCTGTCTTG,在本文中指定为SEQ ID NO:16;探针序列TCGACTCTTGCCACCGCCA,在本文中指定为SEQ ID NO:17)测量mRNA含量。根据通过RIBOGREEN[®]测量的总RNA含量,调整C90RF72mRNA含量。结果是相对于未处理的对照细胞以C90RF72的抑制百分比呈现。

[0362] 表6-10中的反义寡核苷酸被指定为5-10-5MOE间隙聚体。间隙聚体是20个核苷长,

其中中心间隙区段包含十个2' -脱氧核昔,并且在5' 端上和3' 端上侧接各自包含五个核昔的翼区段。5' 翼区段中的每个核昔以及3' 翼区段中的每个核昔都具有MOE修饰。在每个间隙聚体中的核昔间键都是硫代磷酸酯键。每个间隙聚体中的所有胞嘧啶残基都是5-甲基胞嘧啶。“起始位点”指示人基因序列中反义寡核苷酸靶向的5' -最末端核昔。“终止位点”指示人基因序列中反义寡核苷酸靶向的3' -最末端核昔。表6-9中所列的每个反义寡核苷酸都靶向人C90RF72mRNA序列(在本文中指定为SEQ ID NO:1;GENBANK登录号NM_001256054.1)或人C90RF72基因组序列(在本文中指定为SEQ ID NO:2;截短了核昔27535000到27565000的GENBANK登录号NT_008413.18的补体)或两者。‘n/a’指示反义寡核苷酸不靶向所述特定基因序列。表10的反义寡核苷酸靶向SEQ ID NO:3 (GENBANK登录号BQ068108.1)或SEQ ID NO:4 (GENBANK登录号NM_018325.3)。

[0363] 如下表6-10中所示,靶向SEQ ID NO:1的若干寡核苷酸,包括靶向SEQ ID NO:1中核碱基90-647、728-1541、1598-1863、1935-2146、2232-2251、2429-2576、2632-2743、2788-2807、2860-2879、2949-2968、3062-3081、3132-3151及3250-3269的那些寡核苷酸,展现至少50%的抑制作用。这些包括SEQ ID NO:32、33、34、35、36、37、38、40、41、42、43、44、45、46、47、50、51、53、55、56、57、61、62、64、66、67、72、73、75、76、81、82、85、89、90、91、92、93、94、96、97、100、102、103、109、111、112、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、130、131、132、133、137、139、140、141、145、146、149、150、151、152、153、154、165、166、168、169、170、171、174、179、181、182、183、185、186、187、188、190、192、195、197、199、320、321、322、323、324、325、326、327、328、329、330、331及332。若干寡核苷酸,包括靶向SEQ ID NO 1中核碱基90-359、430-479、550-569、617-647、940-959、1013-1033、1446-1465、1687-1706、1844-1863、1935-2007及2679-2698的那些寡核苷酸,展现至少70%的抑制作用。这些包括SEQ ID NO:32、33、34、35、36、40、41、42、43、44、47、66、67、85、96、103、117、119、154、165、168、186、320、321、324、327、328及331。若干寡核苷酸,包括靶向核碱基90-265和310-329的那些寡核苷酸,展现至少80%的抑制作用。这些包括SEQ ID NO:32、33、35、40、42及321。若干寡核苷酸,包括靶向SEQ ID NO 1中核碱基190-209和310-329的那些寡核苷酸,展现至少90%的抑制作用。这些包括SEQ ID NO:40和321。

[0364] 如下表6-20中所示,靶向SEQ ID NO:2的若干寡核苷酸,包括靶向SEQ ID NO 2中核碱基1552-1572、2187-2238、2728-2779、3452-3471、3752-3771、5025-5044、5656-5675、6200-6219、7594-7613、7840-8328、9415-9434、12526-12545、13357-13524、13642-13661、13790-14130、14243-14335、14699-14777、15587-15606、16395-16488、18233-18373、24306-24340、24472-24491、24565-24676、26400-26424、26606-26982、27054-27265、27351-27370、27548-27998、28068-28087、28181-28270及28369-28388的那些寡核苷酸,展现至少50%的抑制作用。这些包括SEQ ID NO:32、33、34、35、36、37、38、40、41、42、43、44、45、46、47、50、51、53、55、56、57、64、66、72、73、75、76、81、82、85、89、90、91、92、93、94、96、97、100、102、103、111、112、115、117、118、119、121、122、123、124、125、126、130、131、132、133、137、139、140、141、145、146、149、150、151、152、153、154、165、166、168、169、170、171、174、179、181、182、183、185、186、187、188、190、192、195、197、199、205、206、208、211、212、224、226、230、231、250、251、252、256、300、301、304、306、307、310、320、321、322、323、324、325、326、327、328、329、330、331及332。若干寡核苷酸,包括靶向SEQ ID NO 2中核碱基

3452-3471、7840-8159、8230-8249、12526-12545、13642-13661、14075-14094、14316-14335、14758-14777、16395-16414、16469-16488、24655-24674、26963-26982、27054-27126及27798-27817的那些寡核苷酸,展现至少70%的抑制作用。这些包括SEQ ID NO:32、33、34、35、36、40、41、42、43、44、47、67、85、96、103、117、119、154、165、168、186、251、306、320、321、324、327、328及331。若干寡核苷酸,包括靶向SEQ ID NO 2中核碱基7848-8023的那些寡核苷酸,展现至少80%的抑制作用。这些包括SEQ ID NO:32、33、35、40、42及321。若干寡核苷酸,包括靶向SEQ ID NO 2中核碱基7870-7889和7990-8009的那些寡核苷酸,展现至少90%的抑制作用。这些包括SEQ ID NO:40和321。

[0365] 表6

[0366]

SEQ ID NO: 1的靶起始位点	SEQ ID NO: 2的靶起始位点	序列	ISIS编号	抑制%	SEQ ID NO
3	1139	AGCGGGACACCGTAGGTTAC	576883	0	30
44	1180	GTGGGCGGAACCTGTCGCTG	576807	1	31
90	7848	GTCACATTATCCAATGCTC	576808	85	32
125	7883	GGTGGGCAAAGAGTCGACAT	576809	82	33
155	7913	ATCTCTGTCTTGGCAACAGC	576810	78	34
160	7918	AAGCAATCTCTGTCTTGGCA	576811	81	35
165	7923	ACTTAAAGCAATCTCTGTCT	576812	78	36
170	7928	TTGCCACTTAAAGCAATCTC	576813	67	37
205	7963	CCCAGTAAGCAAAAGTAGCT	576814	66	38
227	7985	ACTCTAGGACCAAGAATATT	576815	11	39
232	7990	GCCTTACTCTAGGACCAAGA	576816	78	40
240	7998	CCAAATGTGCCTTACTCTAG	576817	73	41
246	8004	TGGAGCCCAAATGTGCCTTA	576818	81	42
254	8012	TCTGTCTTGGAGCCCAAAT	576819	76	43
275	8033	CCATCACTGAGAAGTACCTG	576820	79	44

[0367]

281	8039	ATTTCTCCATCACTGAGAAG	576821	61	45
288	8046	AAAAGTTATTCTCCATCAC	576822	57	46
295	8053	TGGCAAGAAAAGTTATTCT	576823	70	47
302	8060	GTGTGGTGGCAAGAAAAGT	576824	44	48
313	8071	CTCCATTTAGAGTGTGGTG	576825	39	49
330	8088	TGCATTCGAAGGATTCTC	576826	65	50
338	8096	CCACTCTCTGCATTCGAAG	576827	67	51
362	8120	ACAAAAAACTTACATCTAT	576828	22	52
376	8134	CCTTTCAGACAAGACAAAA	576829	53	53
401	8159	AAGATTAATGAAACAATAAT	576830	0	54
411	8169	GTTCATCAAAGATTAATG	576831	62	55
446	8204	ATTGATAGTCCATATGTGCT	576832	59	56
452	8210	AGTATAATTGATAGTCCATA	571818	57	57
481	8239	GGAGGTAGAAACTAAGTTCT	576833	45	58
516	8274	ATGTGTTAACATCAACAC	576834	48	59
545	8303	TGCATCCATATTCTTCCTT	576835	43	60
552	n/a	TTCTTATGCATCCATATT	576836	64	61
559	n/a	CTTGTCTTCCTTATGCATC	576837	57	62
566	n/a	ACATTTCTTGTCTTCCTT	576838	43	63
571	9415	TCTGGACATTTCTTGTCTT	576839	61	64
578	9422	ATAATCTCTGGACATTTTC	576840	37	65
617	n/a	CTCTGACCCTGATCTTCAT	576841	79	66
628	12526	TTGGAATAATACTCTGACCC	576842	73	67
663	12561	CAGTTCCATTACAGGAATCA	576843	45	68
697	12595	CTTCAGGAACACTGTGTGAT	576844	20	69
705	12603	ATCTATTTCTTCAGGAACAC	576845	46	70
722	n/a	AGTACTGTATCAGCTATATC	576846	46	71
728	13357	TCATTGAGTACTGTATCAGC	576847	52	72
734	13363	TCATCATCATTGAGTACTGT	576848	67	73
740	13369	CCAATATCATCATCATTGAG	576849	47	74
755	13384	TCATGACAGCTGTCACCAAT	576850	51	75
761	13390	AAGCCTTCATGACAGCTGTC	576851	52	76
767	13396	AGAAGAAAGCCTTCATGACA	576852	23	77
773	13402	TACTTGAGAAGAAAGCCTTC	576853	24	78
778	13407	ATTCTTACTTGAGAAGAAAG	576854	12	79
782	13411	AAAAATTCTTACTTGAGAAG	576855	0	80
817	13446	AGATGGTATCTGCTTCATCC	576856	61	81
876	13505	CAATCTAAGTAGACAGTCTG	576857	57	82
911	13540	TTAAGCAACAGTTCAAATAC	576858	40	83
978	13607	CTTTAAATAGCAAATGGAAT	576859	26	84
1013	13642	GCCATGATTCTTGTCTGGG	576860	79	85
1056	13685	GCTTTAATGAGAAGTAAAAC	576861	17	86
1091	13720	TCTACAGTACAACTTAATAT	576862	39	87
1126	13755	ATAATTGTTCTACGCCTA	576863	44	88
1161	13790	CACTGCTGGATGGAAAAAGA	576864	65	89

[0368]	1196	13825	TGGTTAACGGCACAAACTC	576865	52	90
	1231	13860	TTGCCAACGGTACACAGCA	576866	63	91
	1268	13897	CAGATGAGGAAATAGGTGTA	576867	62	92
	1303	13932	ACACATTAGGTACTATTACT	576868	63	93
	1372	14001	TTTTATGTTCCAGGCACTG	576869	59	94
	1407	14036	AATAGGAAATGTTAGCTATG	576870	30	95
	1446	14075	GGCACTCAACAAACTGGC	576871	72	96
	1482	14111	TACATGTAAAGCAACTAGTA	576872	55	97
	1539	14168	TAAAATTCATGAAAATCTG	576873	0	98
	1579	14208	AAGTGAATACTTTATACTTT	576874	0	99
	1614	14243	CATCATGAGCCTAAAGGAAA	576875	51	100
	1651	14280	GGCTCTTAGGTTAACACAC	576876	43	101
	1673	14302	TGCTTCTGATTCAAGCCATT	576877	65	102
	1687	14316	ATACAGGACTAAAGTGCTTC	576878	74	103
	1731	14360	CAAATGGGATTAAAATGAT	576879	0	104
	1766	14395	TGACATGTAGAGAGATTAAG	576880	26	105
	1801	14430	TTATTGAAATACCATCATT	576881	34	106
	1836	14465	TAGTCAGTATAATATCATT	576882	18	107

[0369] 表7

SEQ ID NO: 1的靶起始位点	SEQ ID NO: 2的靶起始位点	序列	ISIS编号	抑制%	SEQ ID NO	
[0370]	851	n/a	GCATTGAGAACGAAAGCCTTC	571824	25	108
	1337	n/a	AAGACCTGATCCAGGAAGGC	571836	53	109
	861	n/a	TGAGCTGATGGCATTGAGAA	571981	41	110
	890	14726	ACAACGGAACAGCCACAGGT	571983	66	111
	1420	26405	TTAGTGTCAAGGCTTTCTG	572007	60	112
	75	1211	GACGGCTGACACACCAAGCG	576884	8	113
	856	n/a	TGATGGCATTGAGAACAGAA	576891	6	114
	917	14753	TTTACTTCTCTGCACTGCT	576892	68	115
	922	n/a	TCTTATTTACTTCTCTGCA	576893	63	116
	940	16395	GGCATAATGTTCTGACTATC	576894	71	117
	979	16434	ATAACCTGGAGCATTTCCTC	576895	65	118
	1014	16469	CCCTGACTCATATTAAATG	576896	70	119
	1049	n/a	CCAGTTGAATCCTTAGCAG	576897	51	120
	1084	18233	CATACATGACTTGCCGGAAA	576898	66	121
	1119	18268	GACATCCACATCTATGTGTG	576899	63	122
	1154	18303	TGTTCATGACAGGGTGGCAT	576900	66	123
	1163	18312	TTATAAATATGTTCATGACA	576901	51	124
	1191	18340	CAGCTCGGATCTCATGTATC	576902	52	125
	1205	18354	CTCCAGAAGGCTGTCAGCTC	576903	59	126
	1238	18387	GTATCCTGAGCCATGTCTTC	576904	33	127
	1273	18422	AATCAGGAGTAAAGCTTCG	576905	48	128

[0371]

1283	n/a	AAAATATTCAAATCAGGAGT	576906	23	129
1304	24306	TCTCTGTGTAAGACATCTTG	576907	51	130
1309	24311	GAGTGTCTCTGTGTAAGACAA	576908	54	131
1314	24316	CACTAGAGTGTCTCTGTGTA	576909	50	132
1319	24321	GCTTCACTAGAGTGTCTCT	576910	60	133
1330	24332	GATCCAGGAAGGCTTCACT	576911	35	134
1373	26358	AAAGTACTTCTGAGAGATAA	576912	38	135
1385	26370	AACTGTGCAAGGAAAGTACT	576913	43	136
1415	26400	GTCAAGGCTTTCTGTGAAG	576914	65	137
1472	26591	AGAGATTAAAGGGCTTTT	576915	46	138
1487	26606	ATCTTCAGGTTCCGAAGAGA	576916	53	139
1511	26630	CCCTCTGCTGTTAAATCAAG	576917	51	140
1522	26641	TGTTAAGATGCCCTCTGCT	576918	64	141
1529	26648	ATTATTATGTTAAGATGCC	576919	46	142
1535	26654	AGAGCCATTATTATGTTAAG	576920	36	143
1571	26690	ATAAAAGAGTGTAGGCCTGG	576921	46	144
1598	26717	ACACTAGTGTAGAAAGGTCT	576922	55	145
1606	26725	GTTCTTGCACACTAGTGTAG	576923	62	146
1628	26747	TAAAAAGTCATTAGAACATC	576924	10	147
1644	26763	TATTAAGTTACACATTAAA	576925	20	148
1679	26798	CTTTACCAGCGATCATGATT	576926	57	149
1725	26844	TTCTGGAGTATGATCCAGGG	576927	64	150
1752	24472				
	26871	ACTTAACTGCAATTGCTGAG	576928	66	151
1765	26884	TGTAGTGTAACTTAACCTAAC	576929	60	152
1802	26921	ATGCACCTGACATCCCCCTCA	576930	56	153
1844	26963	CCCAAAAGCATAAATCTAGG	576931	71	154
1876	24596				
	26995	ATATTATTATATTGTAAAC	576932	0	155
1883	24603				
	27002	AGCAATAATATTATTATAT	576933	1	156
1887	24607				
	27006	AGATAGCAATAATATTATT	576934	0	157
1889	24609				
	27008	AAAGATAGCAATAATATTAA	576935	0	158
1892	24612				
	27011	TTAAAAGATAGCAATAATAT	576936	3	159
1896	24616				
	27015	ATCTTAAAAGATAGCAATA	576937	14	160
1898	24618				
	27017	ATATCTTAAAAGATAGCAA	576938	15	161
1901	24621				
	27020	ATTATATCTTAAAAGATAG	576939	12	162
1905	24625				
	27024	TATTATTATCTTAAAAG	576940	6	163

[0372]	1918	27037	CAAGTTACATCCTATTATT	576941	48	164
	1935	24655	AAAACAGTAGTTGTGGTCAA	576942	77	165
		27054				
	1937	24657	AAAAAACAGTAGTTGTGGTC	576943	69	166
		27056				
	1953	27072	TGAATCATGTATTCAAAAAA	576944	17	167
	1988	27107	GCCAACTCAGATTTCACCTT	576945	71	168
	2036	27155	CTACACACCAAAAGAACGCCA	576946	69	169
	2071	27190	AGTTTCAGTTGATTGCAGA	576947	58	170
	2127	27246	CATCCTATGTTCAAGCTCAC	576948	51	171
	2162	27281	TAAACATCTGCTTGATCAAT	576949	44	172
	2197	27316	AATCCACAAAGTAGGATCTA	576950	42	173
	2232	27351	ATTAGACATTCTACAGACT	576951	56	174
	2325	27444	CTCAACTACATAGAACATCA	576952	45	175
	2371	27490	TTGGCAACAATTACTAAAC	576953	48	176
	2400	27519	TCAAAAATAATGAAAATTAA	576954	0	177
	2409	27528	CAATTGGCTCAAAAATAAT	576955	3	178
	2429	27548	GGCACAGGAGGTGCACATT	576956	60	179

[0373] 表8

SEQ ID NO: 1的靶起始位点	SEQ ID NO: 2的靶起始位点	序列	ISIS编号	抑制%	SEQ ID NO
2451	27570	TAGATTTCATAAGGAGAAAA	576957	8	180
2486	27605	ACTGACCACTGAAATCTGAA	576958	50	181
2522	27641	GGTAAGACTTAGCAAGAAGA	576959	59	182
2557	27676	TCTCAGAGTTGCAATGATTG	576960	63	183
2597	27716	AGATCTTATTAGTTAGTATA	576961	18	184
2632	27751	AGTACTCAAGGAACATTTC	576962	57	185
2679	27798	GGCAAACAGCAACAACTTCA	576963	71	186
2724	27843	GCACTTCAGTAAAATTCTC	576964	69	187
2788	27907	GGTCAAACGCATTAAGAAA	576965	58	188
2825	27944	GAATTATATTAATCAGTTAT	576966	0	189
2860	27979	TGTGTTGTGTAACATACAAT	576967	67	190
2895	28014	ATATTACTCCAGAATTTC	576968	19	191
2949	28068	GGCAGAAGGGCTTATTACC	576969	59	192
2992	28111	CATTCGAACATGTCATTTC	576970	40	193
3027	28146	CTGATTCAATGGAAAGC	576971	34	194
3062	28181	GTGGTTGTCTAAACATCAA	576972	58	195
3097	28216	ATGACTGAGCTACAGTACAA	576973	47	196
3132	28251	GGGACACTACAAGGTAGTAT	576974	56	197
3167	28286	TTAAATAAGAACCTACCATG	576975	12	198
3250	28369	GCTTTAATAACTTATTCAC	576976	54	199
3282	28401	AGGAGAAAAGATATATAACA	576977	0	200

[0375]

3288	28407	CCATTAGGAGAAAAGATAT	576978	0	201
n/a	1343	TTCACCCCTCAGCGAGTACTG	576979	0	202
n/a	1403	AGGCTGCGGTTGTTCCCTC	576980	0	203
n/a	1800	GCCAGATCCCCATCCCTTGT	576981	11	204
n/a	2187	TCACTCCCTTAAGCAAGTC	576982	52	205
n/a	2209	AGTGATGCCAAGTCACAAT	576983	53	206
n/a	2214	AGTCAAGTGATGCCAAGTC	576984	47	207
n/a	2219	CCATCAGTCAAGTGATGCC	576985	60	208
n/a	2224	GATTACCATCAGTCAAGTGA	576986	29	209
n/a	2229	CAACTGATTACCATCAGTCA	576987	42	210
n/a	2728	GCAGTTCCAAGTGTGATTAG	576988	58	211
n/a	2760	CGTTCTGTTTCAGATGTAC	576989	57	212
n/a	2862	GCCAAACAAAATATTTATC	576990	22	213
n/a	2995	TAGGTAGGCTAACCTAGTCC	576991	47	214
n/a	3196	TCCCAGCCAAAGAGAAAGCA	576992	41	215
n/a	3466	GGATCATAGCTCTCGGTAAAC	576993	26	216
n/a	3540	AATCATAAAGCCCTCACTTC	576994	7	217
n/a	3595	CTGATTGGTATTAGAAAGG	576995	3	218
n/a	3705	ATGCAGACATGATTACATTA	576996	48	219
n/a	4560	TTCATCATTAAACTGAAAAT	576997	0	220
n/a	4613	CTTTAGGTAAAAAGGTGG	576998	35	221
n/a	4986	ATACAGAGCCTGGCAAAACA	576999	30	222
n/a	5036	TTCTATTACAGAGCATTAG	577000	29	223
n/a	5656	GCCTTCACATTAATTACCCA	577001	62	224
n/a	6051	TGTGTTATTGCCCTAAAAAA	577002	24	225
n/a	6200	TGTATTCACTATACTATGCC	577003	52	226
n/a	6276	AAGTTATTAAAGTATAGCA	577004	0	227
n/a	6762	GACATTGAAGTATCAAGACA	577005	34	228
n/a	6965	TGTTAAGTAATCTTAGAAAAA	577006	0	229
n/a	7594	GGCATACATTAGAAATTCA	577007	60	230
n/a	8309	ACCTTATGCATCCATATTCT	577008	59	231
n/a	8784	GAATTCTCTGGAACCAT	577009	42	232
n/a	8834	ATATTCAACTACAGGATTAA	577010	13	233
n/a	8884	ATGTGTTCTTAGATACATC	577011	42	234
n/a	9510	CCTTATACAGATACATGCTG	577012	37	235
n/a	9663	TAGATGCAATTACTATTTTC	577013	34	236
n/a	10742	TGTACTTCCAAACTTGAAC	577014	24	237
n/a	10845	CTGAAGCTCAACAAACACCAA	577015	49	238
n/a	11684	GTCTATAGAATCAAACGTAA	577016	38	239
n/a	11851	TTGAATCAATACCTAACCTC	577017	23	240
n/a	11991	TGCCTCTTTAGAAAAGATC	577018	44	241
n/a	12042	ATGGAATCATTGGTTATCG	577019	43	242
n/a	12069	AAAGCTCACTTTATTCTTT	577020	37	243
n/a	12333				
n/a	12170	GGTGCCGCCACCATGCCGG	577021	0	244

[0376]

n/a	12464	GAGAGAAGCTGGGCAATAAA	577022	2	245
n/a	12514	TCTGACCCCTGCACAATAAG	577023	0	246
n/a	13016	ATAGTGTGTGATTCAAAACG	577024	17	247
n/a	13348	ACTGTATCAGCTATCTAAAA	577025	22	248
n/a	14540	TTATTGTATAGGAACCTAC	577026	44	249
n/a	14699	TGTGAGCTGATGGCACTGTA	577027	61	250
n/a	14758	CCTTATTTACTTCTCTGCA	577028	71	251
n/a	15587	GGAATAAGGTCACTAGTTCG	577029	69	252
n/a	17187	ATTGCAACAATTTTAAAT	577030	8	253
n/a	21808	ATAAACTACCAATGATATCC	577031	13	254
n/a	24337	TACCTGATCCAGGAAGGCTT	577032	40	255
n/a	24565	TTCCCGAAGCATAAATCTAG	577033	53	256
n/a	25549	TTGAGAAGCATGAAATTCCA	577034	48	257

[0377]

表9

[0378]

SEQ ID NO: 1的靶起始位点	SEQ ID NO: 2的靶起始位点	序列	ISIS编号	抑制%	SEQ ID NO
310	7990	GCCTTACTCTAGGACCAAGA	576816	90	40
75	1211	GACGGCTGACACACCAAGCG	576884	0	113
2	1138	GCAGGGACACCGTAGGTTACG	577035	0	258
10	1146	CTTTCCTAGCGGGACACCGT	577036	1	259
18	1154	GCACCTCTCTTCCTAGCGG	577037	0	260
26	1162	TGTTTGACGCACCTCTCTT	577038	0	261
34	1170	CTTGTGCGCTGTTGACGCAC	577039	0	262
42	1178	GGGCGGAACCTGTCGCTGTT	577040	0	263
83	1219	GCAGCAGGGACGGCTGACAC	577041	0	264
95	1231	AGAAGCAACCGGGCAGCAGG	577042	0	265
103	1239	CCCAAAAGAGAAGCAACCGG	577043	0	266
111	1247	ACCCCCGCCCCCAAAAGAGAA	577044	1	267
119	1255	CTTGCTAGACCCCGCCCCCA	577045	0	268
127	1263	CACCTGCTCTGCTAGACCC	577046	0	269
135	1271	TAAACCCACACCTGCTCTG	577047	0	270
139	1275	CTCCTAAACCCACACCTGCT	577048	0	271
n/a	1283	ACACACACCTCCTAAACCCA	577049	0	272
n/a	1291	AAACAAAAACACACACCTCC	577050	5	273
n/a	1299	GGTGGGAAAAACAAAAACAC	577051	1	274
n/a	1326	CTGTGAGAGCAAGTAGTGGG	577052	3	275
n/a	1334	AGCGAGTACTGTGAGAGCAA	577053	0	276
n/a	1342	TCACCCCTCAGCGAGTACTGT	577054	0	277
n/a	1358	TCAGGTCTTCTTGTTCAC	577055	0	278
n/a	1366	AATCTTATCAGGTCTTTC	577056	16	279
n/a	1374	TTCTGGTTAACCTTATCAG	577057	22	280
n/a	1382	TTGTTTCTTCTGGTTAAC	577058	19	281

[0379]

n/a	1390	TTCCCTCCTTGTCTTCTTCT	577059	28	282
n/a	1398	GCGGTTGTTCCCTCCTTGT	577060	17	283
n/a	1406	TACAGGCTGCGGTTGTTCC	577061	28	284
n/a	1414	GAGCTTGCTACAGGCTGCGG	577062	23	285
n/a	1422	GAGTTCCAGAGCTTGCTACA	577063	14	286
n/a	1430	CGACTCCTGAGTTCCAGAGC	577064	0	287
n/a	1446	CCCGGGCCCTAGCGCGCGAC	577065	0	288
n/a	1454	GCCCCGGCCCCGGCCCCTAG	577066	0	289
n/a	1465	ACCACGCCCCGGCCCCGGCC	577067	0	290
n/a	1473	CCGCCCCGACCACGCCCCGG	577068	0	291
n/a	1481	CCCCGGGGCCCGCCCCGACCA	577069	0	292
n/a	1495	CGCCCCGGGGCCCGCCCCGG	577070	0	293
n/a	1503	CGCAGCCCCGCCCCGGGGCC	577071	0	294
n/a	1511	ACCGCAACCGCAGCCCCGCC	577072	0	295
n/a	1519	GCGCAGGCACCGCAACCGCA	577073	18	296
n/a	1520	GGCGCAGGCACCGCAACCGC	577074	17	297
n/a	1536	CGCCTCCGCCGCCGCCGGCG	577075	32	298
n/a	1544	ACCGCCTGCGCCTCCGCCGC	577076	43	299
n/a	1552	CACTCGCCACCGCCTGCGC	577077	52	300
n/a	1553	CCACTCGCCACCGCCTGCGC	577078	52	301
n/a	1853	GGTCCCCGGGAAGGAGACAG	577079	41	302
n/a	2453	AACAACCTGGTGCATGGCAAC	577080	42	303
n/a	2753	GTTCAGATGTACTATCAGC	577081	63	304
n/a	3053	AAGGTGAAGTTCATATCACT	577082	10	305
n/a	3452	GGTAACCTCAAACCTTTGGG	577083	70	306
n/a	3752	GGTCATGAGAGGTTCCA	577084	53	307
n/a	4052	TACTGAATTGCTTAGTTTA	577085	25	308
n/a	4425	CTAACAGAATAAGAAAAAAA	577086	0	309
n/a	5025	GAGCATTAGATGAGTGCTT	577087	52	310
n/a	5325	TGCATTCTAACGAAATGTGT	577088	28	311
n/a	5661	TCTAGGCCTTCACATTAATT	577089	37	312
n/a	5961	CCTGTCTATGCCTAGGTGAA	577090	19	313
n/a	6261	TAGCACATACAATTATTACA	577091	38	314
n/a	6566	GAGGAGAAGAACATAAACGC	577092	20	315
n/a	6866	TACCACAAGTCTGGAGCCAT	577093	27	316
n/a	7166	GATACTGGATTGTTGAAACT	577094	1	317
n/a	7466	TAGTATGACTGGAGATTGG	577095	1	318
n/a	7766	ATCAAAACCCCAAATGATT	577096	13	319
160	7840	ATCCAAATGCTCCGGAGATA	577097	78	320
190	7870	TCGACATCACTGCATTCAA	577098	95	321
220	7900	CAACAGCTGGAGATGGCGGT	577099	56	322
250	7930	ATTTGCCACTTAAAGCAATC	577100	62	323
340	8020	GTACCTGTTCTGTCTTGGG	577101	76	324
370	8050	CAAGAAAAGTTATTCTCCA	577102	65	325
400	8080	GAAGGATTCTCCATTAGA	577103	50	326

[0380]	430	8110	TTACATCTATAGCACCCTC	577104	73	327
	460	8140	TCACTCCCTTTCAGACAAG	577105	73	328
	490	8170	AGTTTCCATCAAAGATTAAT	577106	55	329
	520	8200	ATAGTCCATATGTGCTGCGA	577107	57	330
	550	8230	AACTAAGTTCTGTCTGTGGA	577108	71	331
	580	8260	CAACACACACTCTATGAAGT	577109	54	332
	610	8290	TTCCTTCCGGATTATATGT	577110	0	333

[0381] 表10

靶 SEQ ID NO	靶起始 位点	ISIS 编号	序列	抑制%	SEQ ID NO
[0382]	3	751	TTTCCATTACAGGAATCACT	63	334
	3	807	ATCAGCCTATATCTATTCC	15	335
	3	855	TCAATGACCAGGCGGTCCCC	0	336
	3	905	CTTTTATGGAAAAGGAAAA	0	337
	3	984	TGTTTCCCCAAAAATTCTG	0	338
	4	50	AGATATCCACTCGCCACCGC	42	339

[0383] 实施例2:HepG2细胞中人C90RF72的剂量依赖性反义抑制

[0384] 在HepG2细胞中选出以上描述的研究中在体外展现显著C90RF72mRNA抑制的反义寡核苷酸并以各种剂量进行测试。在一系列具有类似培养条件的实验中测试这些反义寡核苷酸。每一实验的结果呈现于以下所示各表中。将细胞以每孔20,000个细胞的密度涂布，并使用电穿孔法，用82.3nM、246.9nM、740.7nM、2,222.2nM、6,666.7nM或20,000nM浓度的反义寡核苷酸转染。在处理约16小时时间之后，从细胞中分离出RNA，并通过定量实时PCR测量C90RF72mRNA含量。使用人C90RF72引物探针集RTS3750测量mRNA含量。根据通过RIBOGREEN®测量的总RNA含量，调整C90RF72mRNA含量。结果是相对于未处理的对照细胞以C90RF72抑制百分比呈现。

[0385] 表11-13中还呈现了每种寡核苷酸的半数最大抑制浓度 (IC₅₀)。如所说明的，反义寡核苷酸处理的细胞中C90RF72mRNA含量以剂量依赖性方式降低。

[0386] 表11

ISIS编号	82.3 nM	246.9 nM	740.7 nM	2222.2 nM	6666.7 nM	20000.0 nM	IC ₅₀ (μM)
[0387]	576816	5	23	49	76	91	0.9
	576817	8	2	6	29	58	4.7
	576818	0	22	31	68	87	1.4
	576819	0	12	44	72	81	1.4
	576820	18	24	52	78	91	0.7
	576841	23	19	29	52	75	1.6
	576842	6	12	13	37	53	4.1
	576860	9	24	54	70	83	1.0
	576878	1	9	26	61	77	83
	576931	16	21	24	49	77	1.8
	576942	6	16	26	57	78	85
							1.8

[0388] 表12

ISIS编号	82.3 nM	246.9 nM	740.7 nM	2222.2 nM	6666.7 nM	20000.0 nM	IC ₅₀ (μM)
576894	9	30	38	61	75	84	1.3
576896	17	17	28	47	66	76	2.5
576927	3	26	40	60	79	81	1.5
576943	37	37	55	77	84	82	0.4
[0389]	576945	20	41	56	73	83	0.6
	576946	8	28	46	69	81	1.0
	576963	0	0	25	51	63	2.9
	576964	11	18	37	58	73	1.8
	576967	19	31	48	68	77	0.9
	577028	6	19	25	59	79	88
	577029	7	22	44	67	77	1.6
							1.3

[0390] 表13

ISIS编号	82.3 nM	246.9 nM	740.7 nM	2222.2 nM	6666.7 nM	20000.0 nM	IC ₅₀ (μM)
576960	0	12	28	49	58	78	3.2
576974	25	45	65	70	65	78	0.5
576816	18	36	53	82	91	95	0.6
577097	22	20	31	63	82	94	1.1
577101	16	23	39	62	80	89	1.2
577105	0	4	30	48	78	92	2.0
577104	4	1	16	56	80	92	2.0
577108	0	0	24	52	76	83	2.9
577083	0	0	24	50	73	74	3.0
577078	0	0	10	15	30	75	10.8
577077	0	0	22	22	51	83	5.0

[0392] 实施例3:HepG2细胞中人C90RF72的剂量依赖性反义抑制

[0393] 在HepG2细胞中选出以上描述的研究中在体外展现显著C90RF72mRNA抑制的反义寡核苷酸并以各种剂量进行测试。在一系列具有类似培养条件的实验中测试这些反义寡核苷酸。每一实验的结果呈现于以下所示各表中。将细胞以每孔20,000个细胞的密度涂布，并使用电穿孔法，用246.9nM、740.7nM、2,222.2nM、6,666.7nM或20,000nM浓度的反义寡核苷酸转染。在处理约16小时时间之后，从细胞中分离出RNA，并通过定量实时PCR测量C90RF72总mRNA含量以及外显子1转录物的mRNA含量。使用人C90RF72引物探针集RTS3750测量总C90RF72mRNA含量。使用引物探针集RTS3905(正向引物GGGTCTAGCAAGAGCAGGTG，在本文中指定为SEQ ID NO:18；反向序列GTCTTGGCACAGCTGGAGAT，在本文中指定为SEQ ID NO:19；探针序列TGATGTCGACTCTTGCCCA CCGC，在本文中指定为SEQ ID NO:20)测量外显子1信使转录物。根据通过RIBOGREEN®测量的总RNA含量，调整C90RF72mRNA含量。结果是相对于未处理的对照细胞以C90RF72抑制百分比呈现。

[0394] 表14和15中还呈现了每种寡核苷酸的半数最大抑制浓度(IC₅₀)。如所说明的，反义寡核苷酸处理的细胞中C90RF72mRNA含量以剂量依赖性方式降低。‘n.d.’指示没有关于所述特定剂量的数据。

[0395] 表14

[0396] 总C90RF72mRNA含量的抑制%

ISIS编号	246.9 nM	740.7 nM	2222.2 nM	6666.7 nM	20000.0 nM	IC ₅₀ (μM)
576816	29	53	84	90	92	0.60
576820	20	42	70	87	75	1.19
576860	25	53	72	86	85	0.80
576974	36	49	64	65	68	0.95
577041	3	0	0	0	0	>20.00
577042	0	2	0	3	0	>20.00
577061	0	3	0	4	0	>20.00
577065	7	0	1	6	0	>20.00
577069	3	0	3	0	0	>20.00
577073	7	0	8	11	0	>20.00
577074	0	7	11	15	0	>20.00
577078	0	2	20	65	81	5.22
577083	0	19	55	71	75	3.35
577088	6	11	49	61	74	3.93
577097	3	38	62	78	82	1.94

[0398] 表15

[0399] C90RF72外显子1mRNA含量的抑制%

ISIS编号	246.9 nM	740.7 nM	2222.2 nM	6666.7 nM	20000.0 nM	IC ₅₀ (μM)
576794	42	67	n.d.	93	87	0.27
576816	45	78	93	n.d.	n.d.	0.26
576820	54	65	92	98	94	<0.247
576860	43	36	71	95	91	0.66
577041	0	0	49	4	31	>20.00
577042	9	15	0	33	12	>20.00
577061	8	36	70	67	76	2.03
577065	20	55	67	82	62	1.06
577069	22	24	61	74	70	2.16
577073	4	62	69	82	81	1.21
577074	8	49	69	85	85	1.29
577078	0	21	59	81	n.d.	1.90
577083	30	43	85	88	92	0.71
577088	38	44	79	87	91	0.61
577097	17	47	52	94	89	1.27

[0401] 实施例4:HepG2细胞中人C90RF72的反义抑制

[0402] 设计出靶向C90RF72核酸的六核苷酸重复扩增的反义寡核苷酸并且在体外测试其对C90RF72mRNA的影响。在一系列具有类似培养条件的实验中测试这些反义寡核苷酸。每一实验的结果呈现于以下所示各表中。这些比较检验中包括了ISIS 576816和ISIS 577065。使用电穿孔法,用7,000nM的反义寡核苷酸转染按每孔35,000个细胞的密度培养的C90RF72

成纤维细胞。在处理约24小时时间之后,从细胞中分离出RNA,并通过定量实时PCR测量C90RF72mRNA含量。使用人引物探针集RTS3750、RTS 3905或RTS4097(正向序列CAAGCCACCGTCTCACTCAA,在本文中指定为SEQ ID NO:24;反向引物GTAGTGCTGTCTACTCCAGAGAGTTACC,在本文中指定为SEQ ID NO:25;探针序列CTTGGCTTCCCTCAAAAGACTGGCTAATGT,在本文中指定为SEQ ID NO:26)测量mRNA含量。RTS3750靶向mRNA转录物的外显子2,并因此测量总mRNA转录物。RTS3905靶向含有六核苷酸重复扩增的转录物,并因此仅测量含有该六核苷酸重复扩增的mRNA转录物。RTS4097靶向在六核苷酸重复扩增3'位点处的基因序列。根据通过RIBOGREEN[®]测量的总RNA含量,调整mRNA含量。结果是相对于未处理的对照细胞以C90RF72抑制百分比呈现。‘n.d.’指示没有关于所述特定反义寡核苷酸的数据。

[0403] 表16中的反义寡核苷酸被设计为均一的MOE寡核苷酸,或3-10-3MOE、4-10-3MOE、4-10-4MOE、5-10-4MOE或5-10-5MOE间隙聚体。均一的MOE寡核苷酸是20个核苷长,其中每个核苷包含2' -MOE基团。3-10-3MOE间隙聚体是16个核苷长,其中中心间隙区段包含十个2' -脱氧核苷,并且在5' 端上和3' 端上侧接各自包含三个核苷的翼区段。4-10-3间隙聚体是17个核苷长,其中中心间隙区段包含十个2' -脱氧核苷,并且在5' 端上和3' 端上侧接分别包含四个核苷和三个核苷的翼区段。4-10-4间隙聚体是18个核苷长,其中中心间隙区段包含十个2' -脱氧核苷,并且在5' 端上和3' 端上侧接各自包含四个核苷的翼区段。5-10-4间隙聚体是19个核苷长,其中中心间隙区段包含十个2' -脱氧核苷,并且在5' 端上和3' 端上侧接分别包含五个核苷和四个核苷的翼区段。5-10-5间隙聚体是20个核苷长,其中中心间隙区段包含十个2' -脱氧核苷,并且在5' 端上和3' 端上侧接各自包含五个核苷的翼区段。5' 翼区段中的每个核苷以及3' 翼区段中的每个核苷都包含2' -MOE基团。在每个寡核苷酸中的核苷间键都是硫代磷酸酯键。每个寡核苷酸中的所有胞嘧啶残基都是5-甲基胞嘧啶。“起始位点”指示人基因序列中反义寡核苷酸靶向的5' -最末端核苷。“终止位点”指示人基因序列中反义寡核苷酸靶向的3' -最末端核苷。表16中所列的每个反义寡核苷酸都靶向人C90RF72基因组序列(在本文中指定为SEQ ID NO:2;截短核苷27535000到27565000的GENBANK登录号NT_008413.18的补体)或SEQ ID NO:13(C90RF72基因内含子1中六核苷酸重复的扩增型)。

[0404] 数据指示,某些反义寡核苷酸优先抑制含有六核苷酸重复的C90RF72mRNA转录物的含量。

[0405] 表16

[0406]

SEQ ID NO: 2上的靶起始位点	SEQ ID NO: 13上的靶起始位点	基序	序列	ISIS 编号	抑制% (RTS3750)	抑制% (RTS3905)	抑制% (RTS4097)	SEQ ID NO
1457	1	均一 MOE	CCGGCCCCGGCCC CGGCC	573674	0	34	0	340
	7							
	13							
1458	2	均一 MOE	CCCGGGCCCCGGCC CCGGCCC	573675	0	28	0	341
	8							
	14							
1459	3	均一 MOE	CCCCGGCCCCGGC CCCGGCC	573676	0	34	0	342
	9							
	15							
1460	4	均一 MOE	GCCCGGGCCCCGG CCCCGGC	573677	4	41	0	343
	10							
	16							
n/a	5	均一 MOE	GGCCCCGGCCCCG GCCCCGG	573678	12	11	6	344
	11							
	17							
n/a	6	均一 MOE	CGGGCCCCGGCCCC GGCCCCG	573679	0	0	0	345
	12							
	13							
1457	1	均一 MOE	CGGGCCCCGGCCCC GGCCCC	573680	10	6	0	346
	7							
	13							

[0407]

1458	2	均一 MOE	CCGGCCCCGGCCC CGGCC	573681	13	23	0	347
	8							
	14							
1459	3	均一 MOE	CCCGGGCCCCGGCC CCGGCC	573682	2	48	0	348
	9							
	15							
1460	4	均一 MOE	CCCCGGCCCCGGC CCCGGC	573683	0	38	0	349
	10							
	16							
1461	5	均一 MOE	GCCCCGGCCCCGG CCCCGG	573684	0	0	0	350
	11							
	17							
n/a	6	均一 MOE	GGCCCCGGCCCCCG GCCCCG	573685	0	27	0	351
	12							
	18							
1457	1	均一 MOE	GGCCCCGGCCCCCG GCCCC	573686	0	40	0	352
	7							
	13							
1458	2	均一 MOE	CGGGCCCCGGCCCC GGCCC	573687	0	0	0	353
	8							
	14							
1459	3	均一 MOE	CCGGCCCCGGCCC CGGCC	573688	22	0	0	354
	9							
	15							
1460	4	均一 MOE	CCCCGGCCCCGGCC CCGGC	573689	0	22	0	355
	10							
	16							
1461	5	均一 MOE	CCCCGGCCCCGGC CCCGG	573690	15	43	0	356
	11							
	17							
1462	6	均一 MOE	GCCCGGGCCCCGG CCCCG	573691	10	16	0	357
	12							
	18							
1457	1	均一 MOE	GCCCGGGCCCCGG CCCC	573692	6	65	0	358
	7							
	13							
1463	19							
	2	均一 MOE	GGCCCCGGCCCCCG GCCC	573693	9	0	0	359
	8							
1458	14							
	20							
	3	均一 MOE	CGGGCCCCGGCCC GGCC	573694	10	0	0	360
1459	9							
	15							
1460	4	均一 MOE	CCGGCCCCGGCCC CGGC	573695	3	42	0	361
	10							
	16							
1461	5	均一 MOE	CCCGGGCCCCGGCC CCGG	573696	0	23	0	362
	11							
	17							
1462	6	均一 MOE	CCCCGGCCCCGGC CCCG	573697	0	28	0	363
	12							
	18							
1457	1	均一 MOE	CCCCGGCCCCGGC CCC	573698	1	68	0	364
	7							

[0408]

1463	13						
	19						
1458	2	均一 MOE	GCCCGGGCCCCGG CCC	573699	0	31	0
	8						
1464	14	均一 MOE	GGCCCCGGCCCCG GCC	573700	7	2	366
	20						
1459	3	均一 MOE	CGGGCCCCGGCCCC GGC	573701	15	1	367
	9						
1460	15	均一 MOE	CCGGCCCCGGCCCC CGG	573702	26	0	368
	21						
1461	4	均一 MOE	CCGGCCCCGGCCCC CGG	573703	12	52	10
	10						
1462	16	均一 MOE	CCGGCCCCGGGCC CCG	573716	0	93	46
	17						
1457	1	5-10-5 MOE	CCGGCCCCGGGCC CGGCCCC	573717	98	0	341
	7						
1458	13	5-10-5 MOE	CCGGCCCCGGGCC CGGGCCC	573718	0	98	2
	14						
1459	3	5-10-5 MOE	CCGGCCCCGGGC CCCGGCC	573719	68	19	342
	9						
1460	15	5-10-5 MOE	CCGGCCCCGGGCC CCCCGGC	573720	13	90	18
	16						
n/a	5	5-10-5 MOE	GGCCCCGGCCCCG GCCCCGG	573721	0	98	18
	11						
n/a	17						
	6	5-10-5 MOE	CGGGCCCCGGCCC GGCCCCG	573722	0	97	0
1457	13						
	7						
1458	2	5-10-4 MOE	CCGGCCCCGGGCC CGGCC	573723	0	n.d.	8
	8						
1459	14						
	3	5-10-4 MOE	CCGGCCCCGGGCC CCGGCC	573724	0	94	28
1460	9						
	15						
1460	4	5-10-4 MOE	CCCCGGCCCCGGC CCCGGC	573725	0	94	7
	10						
1461	16	5-10-4 MOE	CCCCGGCCCCGGG CCCCGG	573726	0	n.d.	28
	17						
n/a	6	5-10-4 MOE	GGCCCCGGCCCCG GCCCCCG	573727	0	98	40
	12						
1457	18						
	1	4-10-4 MOE	GGCCCCGGCCCCG GCCCC	573728	0	97	19
	7						

[0409]	1458	13	4-10-4 MOE	CGGCCCGGGCCCC GGCCC	573729	0	n.d.	36	353
		19							
	1459	2							
		8							
		14							
	1460	3	4-10-4 MOE	CCGGCCCCGGCCC CGGCC	573730	0	94	24	354
		9							
		15							
	1461	4	4-10-4 MOE	CCCCGGCCCCGGC CCGG	573731	0	97	13	355
		10							
		16							
	1462	5	4-10-4 MOE	CCCCGGCCCCGGC CCGG	573732	0	97	1	356
		11							
		17							
	1457	6	4-10-4 MOE	GCCCGGGCCCCGG CCCCG	573733	0	n.d.	0	357
		12							
		18							
	1463	1	4-10-3 MOE	GCCCGGGCCCCGG CCCC	573734	0	96	0	358
		7							
		13							
	1458	19							
		2	4-10-3 MOE	GGCCCCGGCCCCG GCC	573735	0	94	21	359
		8							
	1459	14							
		20							
		3	4-10-3 MOE	CGGGCCCCGGCCCC GGCC	573736	0	93	43	360
	1460	9							
		15							
	1461	4	4-10-3 MOE	CCGGCCCCGGCCC CGGC	573737	0	96	19	361
		10							
		16							
	1462	5	4-10-3 MOE	CCCCGGCCCCGGCC CCGG	573738	0	n.d.	24	362
		11							
		17							
	1457	6	4-10-3 MOE	CCCCGGCCCCGGC CCCG	573739	0	n.d.	34	363
		12							
		18							
	1463	1	3-10-3 MOE	CCCCGGCCCCGGC CCC	573740	0	n.d.	4	364
		7							
		13							
	1458	19							
		2	3-10-3 MOE	GCCCGGGCCCCGG CCC	573741	0	95	6	365
		8							
	1464	14							
		20							
	1459	3	3-10-3 MOE	GGCCCCGGCCCCG GCC	573742	23	97	49	366
		9							
		15							
	1460	21							
		4	3-10-3 MOE	CGGGCCCCGGCCCC GGC	573743	0	96	0	367
		10							
	1461	16							
		5	3-10-3 MOE	CCGGCCCCGGCCC CGG	573744	0	94	34	368
		11							
		17							
	1462	6	3-10-3	CCCGGGCCCCGGCC	573745	0	n.d.	8	369
[0410]	7990	12	MOE	CCG	576816	83	91	29	40
		18							
	1446	n/a	5-10-5 MOE	GCCTTACTCTAGG ACCAAGA	577065	0	87	34	288

[0411] 实施例5:用C90RF72反义寡核苷酸处理的体内啮齿类动物抑制作用和耐受性

[0412] 为了评估在体内对C90RF72表达抑制的耐受性,设计出靶向鼠科动物C90RF72核酸的反义寡核苷酸并在小鼠和大鼠模型中进行评估。

[0413] ISIS 571883被设计为5-10-5MOE间隙聚体,20个核苷长,其中中心间隙区段包含十个2' -脱氧核苷,并且在5' 端上和3' 端上侧接各自包含五个核苷的翼区段。5' 翼区段中的

每个核苷以及3' 翼区段中的每个核苷都具有MOE修饰。核苷间键是硫代磷酸酯键。整个间隙聚体中的所有胞嘧啶残基都是5-甲基胞嘧啶。ISIS 571883在鼠科动物C90RF72基因组序列上具有起始位点核苷33704,在本文中指定为SEQ ID NO:11(截短核苷3587000到3625000的GENBANK登录号NT_166289.1的补体)。

[0414] ISIS 603538被设计为5-10-5MOE间隙聚体,20个核苷长,其中中心间隙区段包含十个2' -脱氧核苷,并且在5' 端上和3' 端上侧接各自包含五个核苷的翼区段。5' 翼区段中的每个核苷以及3' 翼区段中的每个核苷都具有MOE修饰。核苷间键是硫代磷酸酯键或磷酸酯键(Gs Ao Co Co Gs Cs Ts Ts Gs As Gs Ts Ts Ts Gs Co Co Ao Cs A;其中's' 表示硫代磷酸酯核苷间键;‘o’ 表示磷酸酯键;且A、G、C、T表示相关核苷)。整个间隙聚体中的所有胞嘧啶残基都是5-甲基胞嘧啶。ISIS 603538在大鼠C90RF72mRNA序列上具有靶起始位点核苷2872,其在本文中指定为SEQ ID NO:12(GENBANK登录号NM_001007702.1)。

[0415] 小鼠实验1

[0416] 经脑室内大剂量注射分别向一组4只C57BL/6小鼠各自注射50 μ g、100 μ g、300 μ g、500 μ g或700 μ g的ISIS 571883。对照组的四只C57/BL6小鼠类似地用PBS进行处理。用3%异氟烷使动物麻醉,并将其放入立体定位架中。在对手术部位灭菌之后,使用Hamilton注射器,在前囟前后-0.2mm及颅骨平面向下距前囟3mm处向每只小鼠注射以上提到的剂量的ISIS 571883。用缝合线闭合切口。使小鼠恢复14天,之后根据实验动物管理和使用委员会(Institutional Animal Care and Use Committee)推荐的人道方案对动物实施安乐死。采集脑组织和脊髓组织并在液氮中速冻。在冷冻前,使用小鼠脑切片模具将脑组织横向切割成五个切片。

[0417] RNA分析

[0418] 从注射部位后部的2-3mm脑切片、额皮质及腰椎脊髓组织切片提取RNA以分析C90RF72mRNA的表达。通过RT-PCR测量C90RF72mRNA的表达。数据示于表17中。结果指示,用递增剂量的ISIS 571883处理引起C90RF72mRNA表达的剂量依赖性抑制。

[0419] 还评估微神经胶质细胞标记物AIF-1的诱导作为CNS毒性的量度。数据示于表18中。结果指示,用递增剂量的ISIS 571883处理不会引起AIF-1mRNA表达的显著增加。因此,认为在此模型中注射ISIS 571883是可耐受的。

[0420] 表17

[0421] 相较于PBS对照组C90RF72mRNA表达的抑制百分比

[0422]

剂量(μ g)	后脑	皮质	脊髓
50	22	8	46
100	22	12	47
300	55	47	67
500	61	56	78
700	65	65	79

[0423] 表18

[0424] 相较于PBS对照组AIF-1mRNA表达的表达百分比

[0425]	剂量 (μg)	后脑	脊髓
	50	102	89
	100	105	111

[0426]	300	107	98
	500	131	124
	700	122	116

[0427] 小鼠实验2

[0428] 以与以上所描述程序类似的程序,经脑室内大剂量注射分别向一组4只C57BL/6小鼠注射500μg的ISIS 571883。对照组的四只C57/BL6小鼠类似地用PBS进行处理。ICV施用之后,在有规律的时间点测试小鼠。

[0429] 行为分析

[0430] 采用了评估运动行为的两项标准测定:转棒测定和握力测定。在转棒测定的情况下,测量掉落的等待时间(latency)。这些测定的数据呈现于表19和表20中。结果指示,由于ISIS 571883的反义抑制或由于ICV注射,小鼠的运动行为无显著改变。因此,认为在此模型中C90RF72的反义抑制是可耐受的。

[0431] 表19

[0432] 在转棒测定中掉落的等待时间(秒)

[0433]	注射后的周数	PBS	ISIS 571883
	0	66	66
	4	91	70
	8	94	84

[0434] 表20

[0435] 在握力测定中的平均后肢握力(g)

[0436]	注射后的周数	PBS	ISIS 571883
	0	57	63
	1	65	51
	2	51	52
	3	51	51
	4	59	72
	5	60	64
	6	61	72
	7	67	68
	8	66	70
	9	63	61
	10	48	46

[0438] 大鼠实验

[0439] 经鞘内大剂量注射分别向一组4只Sprague-Dawley大鼠注射700 μ g、1,000 μ g或3,000 μ g的ISIS 603538。对照组的四只Sprague-Dawley大鼠类似地用PBS进行处理。用3%异氟烷使动物麻醉，并将其放入立体定位架中。对手术部位灭菌之后，在50 μ L冲洗液下经由伸入椎管中2cm的8cm鞘内导管向每只大鼠注射30 μ L的ASO溶液。使大鼠恢复4周，之后根据实验动物管理和使用委员会推荐的人道方案对动物实施安乐死。

[0440] RNA分析

[0441] 从注射部位后部的2-3mm脑切片、脑额皮质以及脊髓组织的颈椎和腰椎切片提取RNA以分析C90RF72mRNA的表达。通过RT-PCR测量C90RF72mRNA的表达。数据示于表21中。结果指示，用递增剂量的ISIS 603538治疗引起C90RF72mRNA表达的剂量依赖性抑制。

[0442] 还评估微神经胶质细胞标记物AIF-1的诱导作为CNS毒性的量度。数据示于表22中。结果指示，用递增剂量的ISIS 603538处理不会引起AIF-1mRNA表达的显著增加。因此，认为在此模型中注射ISIS 603538是可耐受的。

[0443] 表21

[0444] 相较于PBS对照组C90RF72mRNA表达的抑制百分比

	剂量 (μ g)	脑 (1 mm 切片)	皮质	脊髓 (腰 椎)	脊髓 (颈 椎)
[0445]	700	21	4	86	74
	1000	53	49	88	82
	3000	64	62	88	80

[0446] 表22

[0447] 相较于PBS对照组AIF-1mRNA表达的表达百分比

	剂量 (μ g)	脑 (1 mm 切片)	皮质	脊髓 (腰 椎)	脊髓 (颈 椎)
[0448]	700	97	119	98	89
	1000	105	113	122	96
	3000	109	141	156	115

[0449] 体重分析

[0450] 以有规律的时间点间隔测量大鼠的体重。数据示于表23中。结果指示，用递增剂量的ISIS 603538处理不会引起大鼠体重的任何显著变化。

[0451] 表23

[0452] 大鼠的体重 (%初始体重)

	剂量 (μg)	第 1 周	第 2 周	第 3 周	第 4 周	第 5 周
PBS		100	94	103	105	109
ISIS	700	100	94	98	103	107
603538	1000	100	95	97	101	103
	3000	100	92	98	102	105

[0454] 实施例6:在两个患者成纤维细胞系中人C90RF72表达的优先抑制

[0455] 用靶向外显子1B之前的C90RF72前体mRNA序列的反义寡核苷酸,即,靶向含六核苷酸重复扩增的转录物的反义寡核苷酸及靶向外显子1下游的反义寡核苷酸分析来自人类患者的两个不同的成纤维细胞细胞系(F09-152和F09-229)。表24中就SEQ ID NO:1和2提供了每个寡核苷酸的靶起始位点和终止位点以及靶区。ISIS 577061和ISIS 577065靶向在外显子1B上游并且刚好在六核苷酸重复的上游的C90RF72。表24中的其余ISIS寡核苷酸靶向外显子1B下游的C90RF72及六核苷酸重复。

[0456] 表24

[0457] 用于C90RF72患者成纤维细胞的剂量反应测定中的ISIS寡核苷酸的靶起始位点和终止位点

ISIS 编 号	SEQ ID NO: 1 的 靶起始 位点	SEQ ID NO: 2 的 靶起始 位点	靶区
577061	n/a	1406	外显子 1B 的 上游
577065	n/a	1446	外显子 1B 的 上游
577083	n/a	3452	外显子 1B 的 下游
576816	232	7990	外显子 2
576974	3132	28251	外显子 11

[0459] 将细胞以每孔20,000个细胞的密度涂布,并使用电穿孔法,用246.9nM、740.7nM、2,222.2nM、6,666.7nM及20,000.0nM浓度的反义寡核苷酸转染。在处理约16小时时间之后,从细胞中分离出RNA,并通过定量实时PCR测量C90RF72mRNA含量。使用两个引物探针集:(1)人C90RF72引物探针集RTS3750,用于测量总mRNA含量;及(2)RTS3905,用于靶向含六核苷酸重复扩增的转录物,仅测量含有六核苷酸重复扩增的mRNA转录物。根据通过RIBOGREEN®测量的总RNA含量,调整C90RF72mRNA含量。结果是相对于未处理的对照细胞以C90RF72抑制百分比呈现。

[0460] 如下表25中所说明,靶向外显子1B上游并因此靶向含有六核苷酸重复扩增的mRNA转录物的两个寡核苷酸(ISIS 577061和ISIS577065),以及靶向外显子1B下游并因此不靶

向含有六核苷酸重复扩增的mRNA转录物的ISIS 576974、ISIS 576816及ISIS 577083不抑制C90RF72的总mRNA含量(如通过RTS3750测量)。如下表25所示,含有六核苷酸重复扩增的C90RF72mRNA转录物的表达水平较低(占总C90RF72表达产物约10%),因此,靶向含有六核苷酸重复扩增的mRNA转录物的寡核苷酸不能有力地抑制总C90RF72mRNA(如通过RTS3905测量)。因此,ISIS 577061和ISIS 577065优先抑制含有六核苷酸重复扩增的mRNA转录物的表达。

[0461] 表25

[0462] 如用RTS3750测量的在剂量反应测定中F09-152患者成纤维细胞中C90RF72总mRNA的抑制百分比

ISIS 编 号	246.9 nM	740.7 nM	2222.2 nM	6666.7 nM	20000.0 nM
577061	6	11	0	18	10
577065	10	11	30	29	0
576974	61	69	72	83	83
576816	35	76	82	91	93
577083	28	38	52	75	80

[0464] 表26

[0465] 如用RTS3905测量的在剂量反应测定中F09-152患者成纤维细胞中含六核苷酸重
复扩增的C90RF72mRNA转录物的抑制百分比

ISIS 编 号	246.9 nM	740.7 nM	2222.2 nM	6666.7 nM	20000.0 nM
577061	4	28	58	81	87
577065	25	54	70	90	94
576974	57	77	81	93	92
576816	37	77	91	97	98
577083	37	53	74	93	94

[0467] 表27

[0468] 如用RTS3750测量的在剂量反应测定中F09-229患者成纤维细胞中C90RF72总mRNA
的抑制百分比

ISIS 编 号	246.9 nM	740.7 nM	2222.2 nM	6666.7 nM	20000.0 nM
577061	0	0	0	17	7
577065	8	17	17	16	3
576974	43	58	85	85	74
576816	45	70	85	81	89
577083	22	45	56	76	78

[0470] 表28

[0471] 如用RTS3905测量的在剂量反应测定中F09-229患者成纤维细胞中含六核苷酸重複扩增的C90RF72mRNA转录物的抑制百分比

ISIS 编 号	246.9 nM	740.7 nM	2222.2 nM	6666.7 nM	20000.0 nM
[0472]	577061	14	36	70	87
	577065	26	48	92	91
	576974	63	87	91	92
	576816	62	81	96	98
	577083	36	64	82	96

[0001]

序列表

<110> ISIS 制药公司

<120> 用于调节C90RF72表达的组合物

<130> BIOL0211WO

<140> PCT/US2013/065073

<141> 2013-10-15

<150> 61/714, 132

<151> 2012-10-15

<160> 369

<170> PatentIn 3.5版

<210> 1

<211> 3339

<212> DNA

<213> 智人

<220>

<221> CDS

<222> (203)..(1648)

<400> 1

acgtaaccta cggtgtcccg ctaggaaaga gaggtgcgtc aaacagcgac aagttccgcc 60

cacgtaaaag atgacgcctg gtgtgtcagc cgtccctgct gcccgggtgc ttctctttg 120

ggggcggggt ctagcaagag caggtgtggg ttttaggagat atctccggag catttggata 180

atgtgacagt tggaatgcag tg atg tcg act ctt tgc cca ccg cca tct cca 232
Met Ser Thr Leu Cys Pro Pro Pro Ser Pro
1 5 10gct gtt gcc aag aca gag att gct tta agt ggc aaa tca cct tta tta 280
Ala Val Ala Lys Thr Glu Ile Ala Leu Ser Gly Lys Ser Pro Leu Leu
15 20 25gca gct act ttt gct tac tgg gac aat att ctt ggt cct aga gta agg 328
Ala Ala Thr Phe Ala Tyr Trp Asp Asn Ile Leu Gly Pro Arg Val Arg
30 35 40cac att tgg gct cca aag aca gaa cag gta ctt ctc agt gat gga gaa 376
His Ile Trp Ala Pro Lys Thr Glu Gln Val Leu Leu Ser Asp Gly Glu
45 50 55ata act ttt ctt gcc aac cac act cta aat gga gaa atc ctt cga aat 424
Ile Thr Phe Leu Ala Asn His Thr Leu Asn Gly Glu Ile Leu Arg Asn
60 65 70gca gag agt ggt gct ata gat gta aag ttt ttt gtc ttg tct gaa aag 472
Ala Glu Ser Gly Ala Ile Asp Val Lys Phe Phe Val Leu Ser Glu Lys
75 80 85 90

[0002]

gga gtg att att gtt tca tta atc ttt gat gga aac tgg aat ggg gat	520
Gly Val Ile Ile Val Ser Leu Ile Phe Asp Gly Asn Trp Asn Gly Asp	
95 100 105	
cgc agc aca tat gga cta tca att ata ctt cca cag aca gaa ctt agt	568
Arg Ser Thr Tyr Gly Leu Ser Ile Ile Leu Pro Gln Thr Glu Leu Ser	
110 115 120	
ttc tac ctc cca ctt cat aga gtg tgt gtt gat aga tta aca cat ata	616
Phe Tyr Leu Pro Leu His Arg Val Cys Val Asp Arg Leu Thr His Ile	
125 130 135	
atc cgg aaa gga aga ata tgg atg cat aag gaa aga caa gaa aat gtc	664
Ile Arg Lys Gly Arg Ile Trp Met His Lys Glu Arg Gln Glu Asn Val	
140 145 150	
cag aag att atc tta gaa ggc aca gag aga atg gaa gat cag ggt cag	712
Gln Lys Ile Ile Leu Glu Gly Thr Glu Arg Met Glu Asp Gln Gly Gln	
155 160 165 170	
agt att att cca atg ctt act gga gaa gtg att cct gta atg gaa ctg	760
Ser Ile Ile Pro Met Leu Thr Gly Glu Val Ile Pro Val Met Glu Leu	
175 180 185	
ctt tca tct atg aaa tca cac agt gtt cct gaa gaa ata gat ata gct	808
Leu Ser Ser Met Lys Ser His Ser Val Pro Glu Glu Ile Asp Ile Ala	
190 195 200	
gat aca gta ctc aat gat gat att ggt gac agc tgt cat gaa ggc	856
Asp Thr Val Leu Asn Asp Asp Ile Gly Asp Ser Cys His Glu Gly	
205 210 215	
ttt ctt ctc aat gcc atc agc tca cac ttg caa acc tgt ggc tgt tcc	904
Phe Leu Leu Asn Ala Ile Ser Ser His Leu Gln Thr Cys Gly Cys Ser	
220 225 230	
gtt gta gta ggt agc agt gca gag aaa gta aat aag ata gtc aga aca	952
Val Val Val Gly Ser Ser Ala Glu Lys Val Asn Lys Ile Val Arg Thr	
235 240 245 250	
tta tgc ctt ttt ctg act cca gca gag aga aaa tgc tcc agg tta tgt	1000
Leu Cys Leu Phe Leu Thr Pro Ala Glu Arg Lys Cys Ser Arg Leu Cys	
255 260 265	
gaa gca gaa tca tca ttt aaa tat gag tca ggg ctc ttt gta caa ggc	1048
Glu Ala Glu Ser Ser Phe Lys Tyr Glu Ser Gly Leu Phe Val Gln Gly	
270 275 280	
ctg cta aag gat tca act gga agc ttt gtg ctg cct ttc cgg caa gtc	1096
Leu Leu Lys Asp Ser Thr Gly Ser Phe Val Leu Pro Phe Arg Gln Val	
285 290 295	
atg tat gct cca tat ccc acc aca cac ata gat gtg gat gtc aat act	1144
Met Tyr Ala Pro Tyr Pro Thr Thr His Ile Asp Val Asp Val Asn Thr	
300 305 310	
gtg aag cag atg cca ccc tgt cat gaa cat att tat aat cag cgt aga	1192

[0003]

Val Lys Gln Met Pro Pro Cys His His Ile Tyr Asn Gln Arg Arg	315 320 325 330		
tac atg aga tcc gag ctg aca gcc ttc tgg aga gcc act tca gaa gaa		1240	
Tyr Met Arg Ser Glu Leu Thr Ala Phe Trp Arg Ala Thr Ser Glu Glu	335 340 345		
gac atg gct cag gat acg atc atc tac act gac gaa agc ttt act cct		1288	
Asp Met Ala Gln Asp Thr Ile Ile Tyr Thr Asp Glu Ser Phe Thr Pro	350 355 360		
gat ttg aat att ttt caa gat gtc tta cac aga gac act cta gtg aaa		1336	
Asp Leu Asn Ile Phe Gln Asp Val Leu His Arg Asp Thr Leu Val Lys	365 370 375		
gcc ttc ctg gat cag gtc ttt cag ctg aaa cct ggc tta tct ctc aga		1384	
Ala Phe Leu Asp Gln Val Phe Gln Leu Lys Pro Gly Leu Ser Leu Arg	380 385 390		
agt act ttc ctt gca cag ttt cta ctt gtc ctt cac aga aaa gcc ttg		1432	
Ser Thr Phe Leu Ala Gln Phe Leu Leu Val Leu His Arg Lys Ala Leu	395 400 405 410		
aca cta ata aaa tat ata gaa gac gat acg cag aag gga aaa aag ccc		1480	
Thr Leu Ile Lys Tyr Ile Glu Asp Asp Thr Gln Lys Gly Lys Lys Pro	415 420 425		
ttt aaa tct ctt cgg aac ctg aag ata gac ctt gat tta aca gca gag		1528	
Phe Lys Ser Leu Arg Asn Leu Lys Ile Asp Leu Asp Leu Thr Ala Glu	430 435 440		
ggc gat ctt aac ata ata atg gct ctg gct gag aaa att aaa cca ggc		1576	
Gly Asp Leu Asn Ile Ile Met Ala Leu Ala Glu Lys Ile Lys Pro Gly	445 450 455		
cta cac tct ttt atc ttt gga aga cct ttc tac act agt gtg caa gaa		1624	
Leu His Ser Phe Ile Phe Gly Arg Pro Phe Tyr Thr Ser Val Gln Glu	460 465 470		
cga gat gtt cta atg act ttt taa atgtgtaact taataaggct attccatcac		1678	
Arg Asp Val Leu Met Thr Phe	475 480		
aatcatgatc gctggtaaag tagctcagtg gtgtgggaa acgttccctt ggatcatact		1738	
ccagaattct gctctcagca attgcagttt agtaagttac actacagttc tcacaagagc		1798	
ctgtgagggg atgtcaggtt catcattaca ttgggtgtct ctttccttag atttatgttt		1858	
ttggataca gacctatgtt tacaatataa taaatattat tgctatctt taaagatata		1918	
ataataggat gtaaaacttga ccacaactac tgttttttt aaatacatga ttcatggttt		1978	
acatgtgtca aggtgaaatc tgagttggct ttacagata gttgactttc tatctttgg		2038	
cattcttgg tgtgtagaat tactgtaata cttctgcaat caactgaaaa ctagagcctt		2098	
taaatgattt caattccaca gaaagaaagt gagcttgaac ataggatgag ctttagaaag		2158	

[0004]

aaaattgtc aagcagatgt ttaattggaa ttgattatta gatcctactt tgtggattta	2218
gtccctggga ttcagtcgt agaaatgtct aatagttctc tatagtcctt gttcctggtg	2278
aaccacagtt agggtgtttt gtttatttta ttgttcttgc tattgttcat attctatgtat	2338
gtttagctct gtaaaaggaa attgtatattt atgttttagt aattgttgcc aacttttaaa	2398
attaattttc attatttttgc agccaaatttgc aaatgtgcac ctcctgtgcc tttttctcc	2458
tttagaaaatc taattacttgc gaacaagttc agatttcaact ggtcagtcatttgcatttgc	2518
ttttcttctt gctaagtctt accatgttacc tgctttggca atcattgcaat ctctgagatt	2578
ataaaaatgcc tttagagaata tactaactaa taagatcttt ttttcagaaa cagaaaatag	2638
ttcccttgagt acttccttct tgcatttctg cctatgtttt tgaagttgtt gctgtttgcc	2698
tgcaataggc tataaggaat agcaggagaa attttactga agtgcgtttt tcctaggtgc	2758
tactttggca gagctaagtt atctttgtt ttcttaatgc gtttggacca ttttgcggc	2818
tataaaataa ctgattaata taattctaac acaatgttgc cattgttagtt acacaaacac	2878
aaataaaatata ttttattttaa attctggaag taatataaaa gggaaaatata atttataaga	2938
aagggataaaa ggttaatagag cccttctgcc ccccacccac caaatttaca caacaaaatgc	2998
acatgttgcg atgtgaaagg tcataatagc tttcccatca tgaatcagaa agatgtggac	3058
agcttgatgt tttagacaac cactgaacta gatgactgtt gtactgtgc tcagtcattt	3118
aaaaaaatata taaataactac ctgttagtgc cccatactgt gtttttaca tggtagattc	3178
ttatataatgt gctaactggt tattttctt ggctgggttta ttgtactgtt atacagaatgc	3238
taagttgtac agtgaatataa gtttattaaag catgtgtaaa cattgttata tatctttctt	3298
ccttaatggaa gaattttgaa taaaatataat ttgaaatttt g	3339

<210> 2

<211> 30001

<212> DNA

<213> 智人

<400> 2

caaagaaaag ggggagggttt ttgtttttttt gagaatgtt acatagtgc ctggagaaa	60
attcattggc actattaagg atctgaggag ctggtagtt tcaactgggt agtgtatgggt	120
gtagataaaa tttagagctgc agcaggtcat tttagcaact attagataaa actggctca	180
ggtcacaacg ggcagttgca gcagctggac ttggagagaa ttacactgtg ggagcagtgt	240
catttgcctt aagtgcctttt ctaccccta cccccactat tttagttggg tataaaaaga	300

[0005]

atgacccaat ttgtatgatc aactttcaca aagcatagaa cagtaggaaa agggtctgtt	360
tctgcagaag gtgttagacgt tgagagccat tttgtgtatt tattcctccc tttcttcctc	420
ggtgaatgat taaaacgttc tgtgtgattt ttagtgatga aaaagattaa atgctactca	480
ctgttagtaag tgccatctca cacttgcaga tcaaaaaggca cacagttaa aaaaccttg	540
ttttttaca catctgagtg gtgtaaatgc tactcatctg tagtaagtgg aatctataca	600
cctgcagacc aaaagacgca aggtttcaaa aatcttgtg tttttacac atcaaacaga	660
atggtagctt tttcaaaaagt taaaaaaaaa caactcatcc acatattgca actagcaaaa	720
atgacattcc ccagtgtaa aatcatgctt gagagaattc ttacatgtaa aggcaaaatt	780
gcgatgactt tgcaggggac cgtgggattc ccgcggcag tgccggagct gtcccttacc	840
agggttgca gtggagttt gaatgcactt aacagtgtct tacggtaaaa acaaaaattc	900
atccaccaat tatgtgttga gcgcactg cctaccaagc acaaacaaaa ccattcaaaa	960
ccacgaaatc gtcttcactt tctccagatc cagcagcctc ccctattaag gttgcacac	1020
gctattgcgc caacgctcct ccagagcggg tcttaagata aaagaacagg acaagtgcc	1080
ccgcgcatt tcgctagcct cgtgagaaaa cgtcatcgca catagaaaac agacagacgt	1140
aacctacggt gtcccgctag gaaagagagg tgcgtcaaac agcgacaagt tccgcacac	1200
taaaaagatga cgcttggtgt gtcagccgtc cctgctgccc gttgtttctt cttttgggg	1260
cgggtctag caagagcagg tgtgggtta ggaggtgtgt gttttgttt ttcccaccct	1320
ctctccccac tacttgctct cacagtactc gctgagggtg aacaagaaaa gacctgataa	1380
agattaacca gaagaaaaaca aggagggaaa caaccgcagc ctgtagcaag ctctggaact	1440
caggagtcgc gcgctagggg ccggggccgg ggccggggcg tggcggggc gggccgggg	1500
gcgggcccgg ggcggggctg cgggtgcggt gcctgcgccc gcggcggcgg aggccgcaggc	1560
ggtggcgagt gggtgagtga ggaggcggca tcctggcggg tggctgttt gggttcggct	1620
gcgggaaga ggccgggta gaagcgggg ctctcctcag agctcgacgc attttactt	1680
tccctctcat ttctctgacc gaagctgggt gtcggcttt cgcctctagc gactggtgaa	1740
attgcctgca tccggccccc gggctcccg gcggcggcgg cggggcggc ggccgggaa	1800
caaggatgg gatatctggcc tttcccttgc tttccggccc tcagtacccg agctgtctcc	1860
ttcccgaaaa cccgctggga gcgctgcgc tgcggctcg agaaaaggaa gcctcggtt	1920
ctgagaggcc tcgcctgggg gaaggccgga ggggtggcgg cgcgcggctt ctgcggacca	1980
agtcgggtt cgcttaggaac ccgagacggt ccctgcggc gaggagatca tgcggatga	2040

[0006]

gatgggggtg tggagacgcc tgcacaattt cagcccaagc ttctagagag tggtgatgac	2100
ttgcatatga gggcagcaat gcaagtcggt gtgcctccca ttctgtggg catgacctgg	2160
ttgcttcaca gctccgagat gacacagact tgcttaaagg aagtgactat tgtgacttgg	2220
gcatcacttg actgatggta atcagttgtc taaagaagtg cacagattac atgtccgtgt	2280
gctcattggg tctatctggc cgcgttgaac accaccaggc tttgtattca gaaacaggag	2340
ggaggtcctg cactttccca ggaggggtgg cccttcaga tgcaatcgag attgttaggc	2400
tctggagag tagttgcctg gttgtggcag ttggtaaatt tctattcaaa cagttgccat	2460
gcaccagttg ttcacaacaa gggtacgtaa tctgtctggc attacttcta cttttgtaca	2520
aaggatcaaa aaaaaaaaaag atactgttaa gatatgattt ttctcagact ttgggaaact	2580
ttaacataa tctgtgaata tcacagaaac aagactatca tatagggat attaataacc	2640
tggagtcaga atacttgaaa tacggtgtca tttgacacgg gcattgttgt caccacctct	2700
gccaaggcct gccactttag gaaaaccctg aatcagttgg aaactgctac atgctgatag	2760
tacatctgaa acaagaacga gagtaattac cacattccag attgttcaact aagccagcat	2820
ttacctgctc caggaaaaaa ttacaagcac cttatgaagt tgataaaata tttgtttgg	2880
ctatgttggc actccacaat ttgcttcag agaaacaaag taaaccaagg aggacttctg	2940
ttttcaagt ctgcctcgg gttctattct acgttaatta gatagttccc aggaggacta	3000
ggttagccta cctattgtct gagaaacttg gaactgtgag aaatggccag atagtgatat	3060
gaacttcacc ttccagtctt ccctgatgtt gaagattgag aaagtgttgt gaactttctg	3120
gtactgtaaa cagttcaactg tccttgaagt ggtcctggc agctctgtt gtggaaagtg	3180
gacggtttag gatcctgctt ctcttggc tgggagaaaa taaacagcat gttacaagt	3240
attgagagcc aggtggaga aggtggctt cacctgtaat gccagagctt tgggaggcgg	3300
aggcaagagg atcacttgaa gccaggagtt caagctcaac ctggcaacg tagaccctgt	3360
ctctacaaaa aattaaaaac ttagccggc gtggtgatgt gcacctgttag tcctagetac	3420
ttgggaggct gaggcaggag ggtcatttga gcccaagagt ttgaagttac cgagagctat	3480
gatcctgcca gtgcattcca gcctggatga caaaacgaga ccctgtct aaaaaacaag	3540
aagtgagggc tttatgattt tagaattttc actacaatag cagtgacca accacccccc	3600
taaataccaa tcagggaga gatgggtgat ttttaacag acgtttaaag aaaaagcaaa	3660
acctcaaaact tagcactcta ctaacagttt tagcagatgt taattatgt aatcatgtct	3720
gcatgtatgg gattatttcc agaaagtgtt ttggaaacc tctcatgaac cctgtgagca	3780

[0007]

agccaccgtc tcactcaatt tgaatcttgg cttccctcaa aagactggct aatgtttgg 3840
aactctctgg agtagacagc actacatgt a ctaagatag gtacataaac aactattgg 3900
ttttagctga ttttttcag ctgcatttgc atgtatggat ttttctcacc aaagacgatg 3960
acttcaagta ttagtaaaat aattgtacag ctctcctgat tatacttctc tgtgacattt 4020
catttccag gctatttctt ttggtaggat taaaactaa gcaattcagt atgatcttg 4080
tccttcattt tctttcttat tcttttgg tttttttt tcttgaggca 4140
gagtctctct ctgtcgccca ggctggagtg cagtgccgc atctcagctc attgcaac 4200
ctgccaectc cgggttcaag agattctct gcctcagcct cccgagtagc tgggattaca 4260
ggtgtccacc accacacccg gctaattttt tgtatttta gtagaggtgg gtttccacca 4320
tgggtggccag gctggcttg agctcctgac ctcaaggat ccacctgcct cggcctacca 4380
aagagctggg ataacaggtg tgacccacca tgcccgcccc atttttttt tcttattctg 4440
tttaggagtga gagtgtaact agcagtataa tagttcaatt ttcacaacgt ggtaaaagtt 4500
tccctataat tcaatcagat tttgctccag gttcagttc ttttttagga aatactttt 4560
tttcagttt aatgatgaaa tattagagtt gtaatattgc ctttatgatt atccacctt 4620
ttaacctaaa agaatgaaag aaaaatatgt ttgcaatata atttatggt tgtatgttaa 4680
cttaattcat tatgttggcc tccagttgc tttttttttt tatgacagca gtagtgcatt 4740
taccatttca attcagatta cattcctata tttgatcatt gtaaactgac tgcttacatt 4800
gtattaaaaa cagtgat tttaaagaag ctgtacggct tatacttagt gctgtcttt 4860
aagactatta aattgataca acatattaa aagtaaatat tacctaaatg aattttgaa 4920
attacaataa cacgtgttaa aactgtcggt gtgtcaacc atttctgtac atacttagag 4980
ttaactgttt tgccaggctc tttatgccta ctctataat gataaaagca ctcatctat 5040
gctctgtaaa tagaagtcag tgcttccat cagactgaac tctttgaca agatgtggat 5100
gaaattcttt aagtaaaaatt gtttacttttgc tcatacattt acagatcaaa tttttttttt 5160
caaagcaatc atatggcaaa gataggtata tcatagtttgc ctttttagt gctttgtatt 5220
gctatttattt taaatagact tcacagttt agacttgc tt aggtgaaatt gcaattcttt 5280
ttactttcag tcttagataa caagtcttca attatagtagt aatcacacat tgcttaggaa 5340
tgcatttca ggcgatttttgc tcatatgc aacatcatag agtgcactt cacaaccta 5400
gatagtagt cttttatgtt cctaggccgt atggtatagt ctgttgcctc taggcacaa 5460
acctgtacaa ctgttactgt actgaatact atagacagtt gtaacacagt ggtttttttt 5520

[0008]

tatctaaata tatgcaaaca gagaaaaaggt acagtaaaag tatggtataa aagataatgg	5580
tatacctgtg taggccactt accacgaatg gagcttgcag gactagaagt tgctctgggt	5640
gagtcagtga gtgagtggtg aattaatgtg aaggcctaga acactgtaca ccactgtaga	5700
ctataaacac agtacgctga agtacacca aatttatctt aacagttttt cttcaataaa	5760
aaattataac ttttaactt tgtaaacttt ttaattttt aacttttaaa atacttagct	5820
tgaaacacaa atacattgt a tagctataca aaaatatttt ttctttgtat ctttattcta	5880
gaagctttt tctattttct attttaaatt tttttttta cttgttagtc gttttgtta	5940
aaaactaaaa cacacacact ttcacctagg catagacagg attaggatca tcagtatcac	6000
tccctccac ctcactgcct tccaccccca catcttgcct cactggagg ttttaggg	6060
caataacaca catgtatgtc tcacccatga taacagtct ttctgttga tacctctga	6120
aggacttgcc tgaggctgtt ttacatttaa cttaaaaaaa aaaaaagtag aaggagtgc	6180
ctctaaaata acaataaaaag gcatagtata gtgaatacat aaaccagcaa tgtatgttt	6240
tattatcaag tttgttacac tgtaataatt gtatgtctt tactttaaat aacttgc	6300
atagtaactt gacccatgtt tggttacagt gtcactaagg caatgcata tttcagg	6360
cattgtatc taatggact accatcatat atgcgttca ccattgtactt aaacgttaca	6420
tggcacataa ctgttgcctt aagaatgatt tggtttacat taatatcaca taggtatgt	6480
cttttttagag tggtagtgc ttgtggatta agatgtacaa gttgagcaag gggaccaaga	6540
gccctgggtt ctgtcttgc tggtagcgtt tatgttcttc tcctcatgtc tttttctca	6600
ttaaattcaa aggcttgcac gggccctatt tagcccttct gtttctacg ttttctaaat	6660
aactaaagct tttaaattct agccatgtt tggtagactc tcttgcagt gatgaaatgc	6720
tgtattggtt tcttggctat catattaaat atttttatct ttgttcttgc acttcaatgt	6780
cgttttaaac atcaggatcg ggcttcgtt ttctcataac cagagatgtc actgaggata	6840
caggactgtt tgcccatttt ttgttatggc tccagactt gtttattcc atgtttttt	6900
ttttttttt ttttttgcacc ttttagcggc tttaaagtat ttctgttgc tttttttttt	6960
ttactttctt aagattactt aacaaagcac cacaaactga gtggctttaa acaacagcaa	7020
tttattctt cacaattcta gaagcttagaa gtccgaaatc aaagtgttga cagggcatg	7080
atcttcaaga gagaagactc ttcccttgc tttcccttgc ttctgggtt taccagcaat	7140
cctgagtgtt ctttttttgc cttgtatgtt caacaatcca gtatgttgc ttttttttca	7200
catggctgtc taccattttt ctctgtgtct ccaaattctt cttttttttttaa acacagcgt	7260

[0009]

tattggatta ggccccactc taatccagta tgaccccatt ttaacatgtat tacacttatt	7320
tctagataag gtcacattca cgtacaccaa gggtaggaa ttgaacatat cttttgggg	7380
gacacaattc aaccacacaag tgtcagtctc tagctgagcc tttccctcc tgaaaaatc	7440
cttttagtt gctatgggtt agggccaaa tctccagtc tactagaatt gcacatggac	7500
tggatatttgc ggaataactgc gggcttattc tatgagctt agtatgttac atttaatatc	7560
agtgtaaaga agccctttt taagttattt ctttgaattt ctaaatgtat gccctgaata	7620
taagtaacaa gttaccatgt cttgtaaaat gatcatatca acaaacattt aatgtgcacc	7680
tactgtgcta gttgaatgtc tttatcctga taggagataa caggattcca catcttgac	7740
ttaagaggac aaaccaaata tgtctaaatc atttgggtt ttgatggata tctttaaatt	7800
gctgaaccta atcattgggtt tcatatgtca ttgttagat atctccggag catttgata	7860
atgtgacagt tggaatgcag ttagtgcac tcttgcaccc cggccatctc cagctgtgc	7920
caagacagag attgcttaa gtggcaaatac acctttatta gcagctactt ttgcttactg	7980
ggacaatatt cttggccta gagtaaggca catttggct ccaaagacag aacaggact	8040
tctcagtgtat ggagaataa cttttcttgc caaccacact ctaaatggag aaatcctcg	8100
aaatgcagag agtggtgcta tagatgtaaa gttttgtc ttgtctgaaa agggagtgtat	8160
tattgttca ttaatcttgc atggaaactg gaatggggat cgcagcacat atggactatc	8220
aattataactt ccacagacag aacttagttt ctacccca cttcatagag tgtgtgttgc	8280
tagattaaca catataatcc ggaaaggaag aatatggatg cataaggtaa gtgattttc	8340
agcttattaa tcatgttaac ctatctgttgc aaagcttatt ttctggata tataaatctt	8400
atttttttaa ttatatgcag tgaacatcaa acaataatg ttatttattt tgcatttacc	8460
ctattagata caaatacatc tggctgtata cctgtcatct tcatattaac tgtggaaagg	8520
acgaaatggt agctccacat tatagatgaa aagctaaagc ttagacaaat aaagaaactt	8580
ttagaccctg gattttttt gggagccctt gactctaata cttttgtt cccttcatt	8640
gcacaattct gtctttgtt tactactatg tgtaagtata acagttcaaa gtaatagtt	8700
cataagctgt tggcatgtc gccttggc tcttaacct cttggcaag ttcccaggaa	8760
cataaaatga ggaggttggaa tggatgggtt cccaaagagaa ttccctttaa tcttacagaa	8820
attattgttt tcctaaatcc tggatgttgc tatataatgc tatttacatt tcagttatgt	8880
tttggatgtat ctaaagaaca cattgaattc tccttcgtt gttccagttt gataactaacc	8940
tggaaagtcca ttaagcatta ccagtttaa aaggcttttgc cccaaatagta aggaaaaata	9000

[0010]

atatctttta aaagaataat ttttactat gtttgcaggc ttacttcctt ttttctcaca	9060
ttatgaaact cttaaaatca ggagaatctt ttaaacaaca tcataatgtt taatttgaaa	9120
agtgcaggc attctttcc ttttgcggc tatgcaggatg ttacattgac tggtttctgt	9180
gaagttatct tttttcact gcagaataaa ggttgcggc attttatctt gtattgtta	9240
tgagaacatg catttgcggc gttaattcc tacccctgcc cccattttt ccctaaagta	9300
gaaagtattt ttcttgcggc ctaaattact acacaagaac atgtctattt aaaaataagc	9360
aagtatcaaa atgttgcggc ttgtttttt aaataaattt tctcttgctc aggaaagaca	9420
agaaaaatgtc cagaagatggc tcttagaagg cacagagaga atgaaagatc aggtatgtc	9480
aaattgcata ctgtcaaatg ttttctcac agcatgtatc tgtataaggt tgatggctac	9540
atttgtcaag gccttgcggc catacgaata agccttaat ggagctttt tggagggtgt	9600
cagaataaac tggaggaaga ttccatatac ttaaaccacaa agagttaaat cagtaaacaa	9660
agaaaaatag taattgcatac tacaattaa tatttgctcc ctttttttt ctgtttgcc	9720
agaataaattt ttggataact tggatcatgt aaaaataaaaaaaa aaaaattgtct ctgatatgtt	9780
ctttaaggta ctacttcgc aacccttccc tagaagtagc tgtaacagaa ggagagcata	9840
tgtaccctg aggtatctgt ctgggggtgtc ggcccaggc cacacaatat ttcttcataag	9900
tcttatgtt tatcgtaag actcatgcaaa ttacattttt attccataac tatttttagta	9960
ttaaaatttgc tcaatgtat ttcattaccct ctcctctagg aaaaatgtgcc atgtttatcc	10020
cttggcttg aatgccttc aggaacagac actaagagtt tgagaagcat gttacaagg	10080
gtgtggcttc ccctgcggaa actaagtaca gactattca ctgtaaagca gagaagttct	10140
tttgaaggag aatctccagt gaagaaagag ttcttcactt ttacttcattt ttctctttgt	10200
gggtgaccct caatgcctt tggatccatc caatattttt aacatggctg ttttgcctt	10260
ctttgcttct tttagcatg aatgagacag atgatactttt aaaaaagttaa ttaaaaaaaa	10320
aaacttgtga aaatacatgg ccataataca gaacccataa caatgatctc cttaacc	10380
ttgttatgtt tggatccatc tagatagctt tccatttcag agacagttat tctgtgttt	10440
ggctgtactt aacaagaaaa gatttccctt tacccaaaga atccctgtcc ttatggctg	10500
gtcaataagc agggccccca ggaatggggc aactttcagc accctctaaac ccactagtt	10560
tttagtagact aatggatccatc actatgcgtt agttggggaa acttagaacc aactaaaatt	10620
ctgcttttac tggatccatc ttgttatgtt ccagaaacctt ttacttaatgt tgactactat	10680
taatggatccatc tggatccatc ttgttatgtt ccagaaacctt ttacttaatgt tgactactat	10740

[0011]

agtcaagtt	tgggaagtac	aaggaggaat	agaaacttaa	gagattttct	tttagagcct	10800
cttctgtatt	tagccctgta	ggattttttt	ttttttttt	ttttttggtg	ttgttgagct	10860
tcagtggggc	tattcattca	cttatactga	taatgtctga	gatactgtga	atgaaatact	10920
atgtatgctt	aaacctaaga	ggaaatattt	tcccaaattt	attttcccg	aaaaggagga	10980
gttgcctttt	gattgagttc	ttgcaaattct	cacaacgact	ttatttgaa	caatactgtt	11040
tggggatgat	gcattagttt	gaaacaactt	cagttgtac	tgtcatctga	taaaattgct	11100
tcacagggaa	ggaaatttaa	cacggatcta	gtcattattc	ttgttagatt	gaatgtgtga	11160
attgtattt	taaacaggca	tgataattat	tactttaaaa	actaaaaaca	gtgaatagtt	11220
agttgtggag	gttactaaag	gatggttttt	ttttaataaa	aactttcagc	attatgcaaa	11280
tggccatatg	gcttaggata	aaacttccag	aagtagcatc	acatttaat	tctcaagcaa	11340
cttaataata	tgggcctctg	aaaaactggt	taaggttact	ccaaaaatgg	ccctgggtct	11400
gacaaagatt	ctaactaaa	gatgctttag	aagacttga	gtaaaatcat	ttcataaaaat	11460
aagtgaggaa	aaacaactag	tattaaattc	atcttaata	atgtatgatt	taaaaaatat	11520
gtttagctaa	aaatgcata	tcatttgaca	atttcattt	tatctcaaaa	aatttactta	11580
accaagttgg	tcacaaaact	gatgagactg	gtgggtggtag	tgaataaaatg	agggaccatc	11640
catattttag	acactttaca	tttgtatgt	gttatactga	atttcagtt	tgattctata	11700
gactacaat	ttcaaaatta	caatttcaag	atgtataag	tagtaatatc	ttgaaatagc	11760
tctaaaggga	attttctgt	tttattgatt	cttaaaatat	atgtgctgat	tttgatttgc	11820
atttggtag	attatacttt	tatgagtagt	gaggtaggt	attgattcaa	gtttccctta	11880
cctatttgg	aaggattca	aagtttttt	gtgcttggtt	ttcctcattt	ttaaatatga	11940
aatatattga	tgacctttaa	caaattttt	ttatctcaa	ttttaaagga	gatctttct	12000
aaaagaggca	tgatgactta	atcattgcat	gtaacagtaa	acgataaacc	aatgattcca	12060
tactctctaa	agaataaaag	ttagctttag	ggccggcat	ggtcagaaat	ttgacaccaa	12120
cctggccaac	atggcgaaac	cccgctctta	ctaaaaatac	aaaaatcagc	cggcatgg	12180
ggccggcacct	atagtcccag	ctacttggga	ggatgagaca	ggagagtcac	ttgaacctgg	12240
gaggagaggt	tgcagtgagc	tgagatcacg	ccattgcact	ccagcctgag	caatgaaagc	12300
aaaactccat	ctcaaaaaaaa	aaaaaagaaaa	agaaagaata	aaagtgagct	ttggattgca	12360
tataaatcct	ttagacatgt	agttagactt	tttgatactg	tgtttgaaca	aattacgaag	12420
tatttcattc	aaagaatgtt	attgtttgat	gttatttttta	tttttattt	cccagcttct	12480

[0012]

ctcatattac gtgattttct tcacttcatg tcactttatt gtgcagggtc agagtattat	12540
tccaatgctt actggagaag tgattcctgt aatggaactg cttcatcta taaaatcaca	12600
cagtgccct gaagaaatag atgtaagttt aaatgagagc aattatacac tttatgagtt	12660
tttggggtt atagtattat tatgtatatt attaatattc taatttaat agtaaggact	12720
ttgtcataca tactattcac atacagtatt agccactta gcaaataagc acacacaaaa	12780
tcctggattt tatggcaaaa cagaggcatt tttgatcagt gatgacaaaa ttaaattcat	12840
tttggattt tcattactt tataattcct aaaagtggga ggatcccagc tcttatagga	12900
gcaattaata tttaatgttag tgcctttga aacaaaactg tgcctaaag tagtaaccat	12960
taatggaagt ttactttagt tcacaaattt agttccctt atcatttggt gaggacgtt	13020
tgaatcacac actatgagtg ttaagagata cctttaggaa actattctg ttgtttctg	13080
atttgtcat ttaggttagt ctccctgattc tgacagctca gaagaggaag ttgttctgt	13140
aaaaattgtt taacctgctt gaccagctt cacattgtt cttctgaagt ttatggtagt	13200
gcacagagat tggttttgg ggagtcttga ttctggaaa tgaaggcagt gtgttatatt	13260
gaatccagac ttccgaaaac ttgtatatta aaagtgttat ttcaacacta tggtacagcc	13320
agactaattt ttttatttt tgatgcattt tagatagctg atacagtact caatgtatgt	13380
gatattggtg acagctgtca tgaaggctt cttctcaagt aagaattttt ctttcataa	13440
aagctggatg aagcagatac catcttatgc tcacctatga caagatttgg aagaaagaaa	13500
ataacagact gtctacttag attgttctag ggacattacg tatttgaact gttgctaaa	13560
tttggttat tttcactca ttatatttct atatatattt ggtgttattc catttgcatt	13620
ttaaagaaac cgagttcca tcccgacaa gaaatcatgg ccccttgctt gattctgggt	13680
tctgtttta cttctcatta aagctaacag aatccttca tattaagtt tactgtagat	13740
gaacttaagt tatttaggcg tagaacaaaa ttattcatat ttatactgat cttttccat	13800
ccagcagtgg agtttagtac ttaagagttt gtgccttaa accagactcc ctggattaat	13860
gctgtgtacc cgtggcaag gtgcctgaat tctctataca cctatttct catctgtaaa	13920
atggcaataa tagtaatagt acctaattgt tagggttgc tataaggattt agtaagataa	13980
ataatataaa gcacttagaa cagtcctgg aacataaaaa cacttaataa tagctcatag	14040
ctaacatttc ctatattacat ttcttctaga aatagccagt atttggtagt tgcctacatg	14100
ttagttcatt tacttagttgc ttacatgtt ttatcttata ttctgtttta aagtttctc	14160
acagttacag attttcatga aattttactt ttaataaaaag agaagtaaaa gtataaagta	14220

[0013]

[0014]

cctgcttatt ttaaatcaaa ttcaataatt aattctcttc ttttggagg atctggacat 16020
tctttgatat ttcttacaac gaatttcatg tgtagaccca ctaaacagaa gctataaaaag 16080
ttgcatggtc aaataagtct gagaaagtct gcagatgata taattcacct gaagagtcac 16140
agtatgtac caaatgttaa aggttttag atgccatata gtaaatttac caagcatttt 16200
ctaaatttat ttgaccacag aatccctatt ttaagcaaca actgttacat cccatggatt 16260
ccaggtgact aaagaatact tatttcttag gatatgtttt attgataata acaattaaaa 16320
ttcagatat ctttcataag caaatcagtg gtcttttac ttcatgtttt aatgctaaaa 16380
tattttcttt tatagatagt cagaacatta tgccctttc tgactccagc agagagaaaa 16440
tgctccaggt tatgtgaagc agaatcatca tttaaatatg agtcagggtctttgtacaa 16500
ggcctgctaa aggtatagtt tctagttatc acaagtgaaa ccactttct aaaatcattt 16560
ttgagactct ttatagacaa atcttaaata ttagcattt atgtatctca tattgacatg 16620
cccagagact gacttcctt acacagttct gcacatagac tatatgtctt atggatttt 16680
agtttagtac atcagtgaaa caccatagaa tacccttgc gttccaggtg ggtccctgtt 16740
cctacatgtc tagcctcagg actttttttt tttaacaca tgcttaaattc aggtgcaca 16800
tcaaaaataa gatcatttct tttaactaa atagattga attttattga aaaaaaattt 16860
taaacatctt taagaagctt ataggattt acaatttct atgtatgtt actaaaatat 16920
atatatttct atatataata tatattagaa aaaaattgtt ttttctttt atttgagttct 16980
actgtcaagg agcaaaacag agaaatgtaa attagcaatt atttataata cttaaaggga 17040
agaaaagggtt tcaccttgc ttgttatttc aattatagtc ccaagacgtg 17100
aagaaatagc ttccataatg gttatgtgat tgtctcatag tgactacttt cttgaggatg 17160
tagccacggc aaaatgaaat aaaaaaattt aaaaattgtt gcaaatacaa gttatattag 17220
gctttgtgc atttcaata atgtgctgct atgaactcag aatgatagta tttaaatata 17280
gaaacttagtt aaaggaaacg tagttctat ttgagttata catabctgt aattagaact 17340
tctcctgtta aaggcataat aaagtgcctt atactttgt ttcctcagca ccctctcatt 17400
taattatata atttttagttc tgaaaggac ctataccaga tgccttagagg aaatttcaaa 17460
actatgatct aatgaaaaaa tatttaatag ttctccatgc aaatacaaat catatagttt 17520
tccagaaaaat accttgaca ttatacaag atgattatca cagcattata atagaaaaaa 17580
aatggaaaata gcctttct tctgttgc tcatagcaca gtgcctcata cgcaatgtt 17640
tattattaca tggtaactgg ctaccccaac tgatttagaa agaagtaat ttgtttata 17700

[0015]

aaaatacata ctcattgagg tgcataagaat aattaagaaa ttaaaagaca cttgtat	17760
tgaatccagt gaataccac tgttaatatt tggatatct cttctagtc ttttttccc	17820
ttttgcgt atttcttta agactccac ccccaactgga tcatactgc atgttcta	17880
ctgcttttt cacagcagat tctaagecctc tttgaatatac aacacaaact tcaacaactt	17940
catctataga tgccaaataa taaattcatt tttatttact taaccactc ctttggatgc	18000
ttaggtcatt ctgatgttt gctattgaaa ccaatgtat actgaacact tctgtcacta	18060
aaactttgca cacactcatg aatacgctt taggataat ttttagagat ggatttgcta	18120
aatcagagac catttttaa aattaaaaaa caattattca tatcgtttgg catgtaa	18180
agtaaatttt ccttttattt tgacaggatt caactggaag ctttgcgtg ccttccggc	18240
agtcatgta tgctccatat cccaccac acatagatgt ggatgtcaat actgtaa	18300
agatgccacc ctgtcatgaa catattata atcagcgtat atacatgaga tccgagctg	18360
cagccttctg gagagccact tcagaagaag acatggctca ggatacgtc atctacactg	18420
acgaaagctt tactcctgat ttgtacgtaa tgctctgcct gctggtaactg tagtcaagca	18480
atatgaaatt gtgtcttta cgaataaaaa caaaacagaa gttgcattt aaaaaga	18540
aatattacca gcagaattat gctgaagaa acatataatc aagcattttt ttcttaatg	18600
ttcttcttt tccatacaat tgtgttacc ctaaaatagg taagattaac ctttaa	18660
aatatataac tatttgttta ataaatataat attgagctcc taggcactgt tctaggtacc	18720
gggcttaata gtggccaacc agacagcccc agccccagcc cctacattgt gtatgtcta	18780
ttatgtaca gttattgaat ggacttata acaaaaccaa agaagtaatt ctaagtctt	18840
ttttcttga catatgaata taaaatacag caaaaactgtt aaaaatattt aatggacat	18900
tttttactt tgcattttat attgttattc acttcttatt tttttttaaa aaaaaaagcc	18960
tgaacagtaa attcaaaagg aaaagtaatg ataattaatt gttgagcatg gaccaactt	19020
gaaaaaaaaa atgatgatga taaatctata atcctaaaac cctaagtaaa cactaaaag	19080
atgttctgaa atcagaaaaa gaattatagt atactttgt gttctctt ttcgttga	19140
aaaaaggcac agtagctcat gcctgtaga acagagctt gggagtgcaa ggcaggcgga	19200
tcacttgagg ccaggagttc cagaccagcc tggcaacat agtcaaacc catctctaca	19260
aaaaataaaa aagaattatt ggaatgtgtt tctgtgtgcc tgtaatccta gctattccga	19320
aagctgaggc aggaggatct tttgagccca ggagtttag gttacaggga gttatgtgt	19380
gccagtgtac tccagcctgg ggaacaccga gactctgtct tatttaaaaa aaaaaaaaaa	19440

[0016]

aaaatgctt caataatgcc tggcacatag aaggtaacag taagtgttaa ctgtataaac	19500
ccaggtctaa gtgtgttaagg caatagaaaa attggggcaa ataagcctga cctatgtatc	19560
tacagaatca gtttgagctt aggtaacaga cctgtggagc accagtaatt acacagtaag	19620
tgttaaccaa aagcatagaa taggaatatc ttgttcaagg gacccccagc cttatacatc	19680
tcaagggtgca gaaagatgac ttaatatagg acccattttt tcctagttct ccagagttt	19740
tattggttct tgagaaagta gtagggaat gtttagaaa atgaatttgtt ccaactgaaa	19800
ttacatgtca gtaagttttt atatatttgtt aaatttttgtt agacatgttag aagttttcta	19860
attaatctgt gccttgaac atttctttt ttcctaaagt gcttagtatt tttccgttt	19920
tttgatttgtt tacttggag ctttttgag gaaatttagt gaactgcaga atgggtttgc	19980
aaccatttgg tattttgtt ttgttttttta gaggatgtat gtgtatttttta acattttta	20040
atcattttta gccagctatg tttgtttgc tgatttgaca aactacagtt agacagctat	20100
tctcatttttgc tgatcatga caaaataata tcctgaattt ttaaatttttgc catccagctc	20160
taaattttctt aaacataaaaa ttgtccaaaa aatagtattt tcagccacta gattgtgtt	20220
taagtctatt gtcacagagt cattttactt ttaagtatattt gtttttacat gttttttat	20280
tttggttttttt ttaattttaa ctttttaaaa taattccagt cactgccaat acatgaaaaaa	20340
ttggtcactg gaattttttt tttgactttt attttaggtt catgtgtaca tgtgcaggtg	20400
tgttatacag gttaaattgcg tgtcatgagg gtttgggtta caggtgattt cattaccag	20460
gtaataagca tagtacccaa taggtatgttt tttgatcctc acccttctcc caccctcaag	20520
taggcctgg tggcgcttt tccttcttg tgtccatgtat tactcagtgtt ttagctccca	20580
cttagaagtg agaacatgcg gtagttgggtt ttctgttcct ggatttagttt acctaggata	20640
atgacctcta gctccatctg gtttttatgg ctgcatagta ttccatgggt tatatgtatc	20700
acattttctt tatccagtctt accattgata ggcatttagg ttgattccct gtctttgtt	20760
tcatgaatag tgctgtatgtt aacatacaca tgcatgtgtc tttatggtagt aaaaatttgtt	20820
attccttttag gtacatatacg aataatgggg ttgcttaggtt gaatggtagt tctattttca	20880
gttatttttag aaatcttcaa actgttttc ataatacgta aactaatttta cagtcggcc	20940
agcagtgtat aagtgttccc ttttctccac aaccttgcca acatctgtga ttttttact	21000
ttttaataat agccattccct agagaattga ttgcattttc tctatttagtg atattaagca	21060
ttttttccata tgcttttag ctgtctgtat atattttctt gaaaaattttt catgtccctt	21120
gcccgattttgc tagtgggtt ggttgggtt tgcttggtaa ttagttttaa gttcccttcca	21180

[0017]

gattctgcat atccctttgt tggatacatg gtttgcagat attttctcc cattgtgttag	21240
gttgtcttt actctgttga tagtttcttt tgccatgcag gagctcgta ggtcccat	21300
gtgttgcgtt ttgttgcagt tgctttggc gtcttcatca taaaatctgt gccagggcct	21360
atgtccagaa tggtatttcc taggttgtct tccagggttt ttacaatttt agatttacg	21420
tttatgtctt taatccatct tgagttgatt tttgtatatg gcacaaggaa ggggtccagt	21480
ttcactccaa ttcctatggc tagcaattat cccagcacca tttattgaat acggagtcct	21540
ttccccattt cttgtttttt gtcaactttt ttgaagatca gatggttgtatgtgtggc	21600
tttatttctt ggctctctat tctccattgg tctatgtgtc tggtttata acagtaccct	21660
gctgttcagg ttcctatagc cttttagtat aaaaatcggt aatgtgatgc ctccagctt	21720
tttctttttt cttaggattt cttggctat ttgggctcct tttgggtcc atattaattt	21780
taaaaacagtt tttctgggtt ttgtgaagga tatcatgggt agtttatagg aatagcattt	21840
aatctgtaga ttgctttggg cagtatggcc atttaacaa tattaattct tcctatctat	21900
gaatatggaa tggtttcca tgtgtttgtc tcatactttt atacctgatg tataaagaaa	21960
agctggattt attcctactc aatctgttcc aaaaatttga ggaggaggaa ctctcccta	22020
atgaggccag catcattctg atacaaaac ctggcagaga cacaacagaa aaaagaaaac	22080
ttcaggccaa tatccttgat gaatatacat gcaaaaatcc tcaacaaaat actagcaaac	22140
caaattccagc agcacatcaa aaagctgatc tacttgatc aagtaggctt tatccctggg	22200
atgcaagggtt ggttcaacat acacaaatca ataagtgtga ttcatcacat aaacagagct	22260
aaaaacaaaaa accacaagat tatctcaata ggttagagaaa aggttgtcaa taaaattaa	22320
catcctccat gttaaaaacc ttcatgttgtt caggtgttgtt gactcacacc tgtaatccca	22380
gcactttggg aggccaaggc gggcatatct cttaaagccca ggagttcaag acgagcctag	22440
gcagcatggt gaaacccat ctctacaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaatata gcttggat	22500
gtgacatgca cctatagtcc cagctattca ggaggttgag gtgggaggat tggttgagcc	22560
cgggaggcag aggttggcag cgagctgaga tcatgccacc gcactccagc ctggcaacg	22620
gagttagacc ctgtctcaa aaagaaaaat cacaacaaat cctaaacaaa ctaggcattt	22680
aaggaacatg cctcaaaaaa ataagaacca tctatgacag acccatagcc aatatcttac	22740
caaattggca aaagctggaa gtattcttct tgagaaccgt aacaagacaa ggatgtccac	22800
tctcaccact cttttcagc atagttctgg aagtccttagc cagagcaatc aggaaagaga	22860
aagaaagaaa gacattcaga taggaagaga agaagtcaaa ctatttctgt ttgcaggcag	22920

[0018]

tataattctg tacctagaaa atctcatagt ctctgccag aaactcctaa atctgttaaa	22980
aatttcagca aagtttggc attctctata ctccaacacc ttccaaagtg agagcaaaat	23040
caagaacaca gtcccattca caatagccgc aaaacgaata aaatacctag gaatccagct	23100
aaccagggag gtgaaagatc tctatgagaa ttacaaaaca ctgetgaaag aaatcagaga	23160
tgacacaaac aaatgaaat gttttttt aacaccttgc tttatcta tcacttatga	23220
tgaagatact cattcagtgg aacaggtata ataagtccac tcgattaaat ataagccta	23280
ttctcttcc agageccaag aaggggcaact atcagtgcgg agtcaataat gacgaaatgc	23340
taatattttt ccccttacg gtttcttct tctgttagtgt ggtacactcg tttcttaaga	23400
taaggaaact tgaactacct tcctgtttgc ttctacacat acccattctc ttttttgcc	23460
actctggta ggtataggat gatccctacc actttcagtt aaaaactcct cctcttacta	23520
aatgttctct taccctctgg cctgagtaga acctaggaa aatggaagag aaaaagatga	23580
aaggaggtg gggcctggg aggaataag tagtcctgtt tgttgtgt tttgcttag	23640
cacctgctat atcctaggtg ctgtgttagg cacacattat tttaagtggc cattatatta	23700
ctactactca ctctggcgt tgccaaggta ggtactt tctggatag ttgggtcatg	23760
ttacttacag atggtggcgt tggtgaggca aaccctggg ataatcatcg gagtgtgttc	23820
tctaattctca ctcaaatttt tcttcacatt tttgggttg tttgggttt tgatggtagt	23880
ggcttatttt tggtgctgg tttttttt tttttttt agatggcaag aattggtagt	23940
tttattttt aattgcctaa gggctctac ttttttaaa agatgagagt agtaaaatag	24000
attgatagat acatacatac cttactggg gactgcttat attctttaga gaaaaaattta	24060
catattagcc tgacaaacac cagtaaaatg taaatatatc cttgagtaaa taaatgaatg	24120
tatattttgt gtctccaaat atatatatct atattttac aaatgtgttt atatgtata	24180
tcaatttata agaacttaaa atgtggctc aagtggggta ttgtggagg tagcattata	24240
tggccatttc aacatttggaa cttttttttt ttcttcattt tttttttt ttcaggaaata	24300
ttttcaaga tgtcttacac agagacactc tagtggaaagc cttctggat caggtaaatg	24360
ttgaacttga gattgtcaga gtgaatgata tgacatgttt tctttttaa tatatctac	24420
aatgcctgtt ctatataattt atattccctt ggatcatgcc ccagagttct gctcagcaat	24480
tgcagttaaat ttagttacac tacagttctc agaagagtct gtgagggcat gtcaagtgc	24540
tcattacatt ggttgcctct tgccttagat ttatgcttcg ggaattcaga ctttggta	24600
caatataata aatattatttgc ctatcttttta aagatataat aataagatat aaagttgacc	24660

[0019]

acaactactg tttttgaaa catagaattc ctggttaca tgtatcaaag tgaaatctga	24720
cttagcttt acagatataa tatatacata tatatatcct gcaatgctt tactatata	24780
gtagtacaag tatatatata tgggtgtgt tgtatataa tatagtaga gcatatatac	24840
atattaccag cattgttagga tatatatatg tttatattttt aaaaaaaagt tataaactta	24900
aaaccctatt atgttatgtt gaggatgtt tatatatgtt atgtaaaata tataacat	24960
actctatgtt agagtgtat atatttttt tatatatttt aacattataa aatgtat	25020
attaagaatt gagtcctaattt ctgtttttt aggtgctttt tgttagtgc ggtctttctt	25080
aagtgtctaa atgatttttccctttt gactt attaatgggg aagagcctgtt atattaacaa	25140
ttaagagtgc agcattccat acgtcaaaca acaaacattt taattcaagc attaaccat	25200
aacaagtaag tttttttttt ttttttggaa aaggaggtt gtttatttgc ctgaaatgac	25260
tcaaaaat ttttggaaaca tagtgcattt atttaataa catctttttt gtttcattt	25320
ttaaaaaat atctacttaa ttacacagttt gaaggaaatc gtagattata tgaaacttat	25380
ttcttaatattt attacagttt gttataataa cattctgggg atcaggccag gaaactgtgt	25440
catagataaa gctttgaaat aatggatcc ttatgtttac tagaaatttt ggattgagat	25500
ctatgagggtc tgtgacatattt tgcgaagttc aaggaaaattt cgtaggcctt gaatttcattt	25560
cttctcaagc tgacataaaaaa tccctccac tctccacccatc atcatatgca cacattctac	25620
tcctaccac ccactccacc ccctgcaaaa gtacaggatattt atgaatgtctt caaaaccata	25680
ggctcatctt ctaggagctt caatgttattt tgaagatttggcagaaaaa attaagtaat	25740
acgaaataaac ttatgtatga gttttaaaag tgaagtaaac atggatgtat tctgaagtag	25800
aatgcaaaat ttgaatgcat ttttaaagat aaatttagaaa acttctaaaa actgtcagat	25860
tgtctggcc tggggctt tgcctgtatcccactt tggggatccg aggtgggtgg	25920
atcacaaggat caggagatcg agaccatcctt gccaacatgg tgaaaccccg tctctactaa	25980
gtatacaaaaa attagctggg cgtggcagcg tgcgtgtatccctt cctggggaggc	26040
tgaggcagga gaatcgctt aaccaggag gtgttagttt cagtgagtca agatcgcc	26100
actgcactt agcctggta cagagctaga ctccgtctca aaaaaaaaaaaa aaaatatcag	26160
attgttccta cacctagtgc ttctatacca cactcctttt agggggcatc agtggaaatg	26220
gttaaggaga tgggtgtgtt gtattgtctt ccaagcactg tcaacactgtt catagaaact	26280
tctgtacgag tagaatgtga gcaaattatg tggtaaatg gtctctcc ctgcaggctt	26340
ttcagctgaa acctggctt tctctcagaa gtactttctt tgacagttt ctacttgc	26400

[0020]

ttcacagaaaa agccttgaca ctaataaaaat atatagaaga cgatacgtga gtaaaactcc 26460
tacacggaag aaaaaccttt gtacattgtt ttttgtttt gtttccttgc tacattttct 26520
atatcataat ttttgcgcctt cttttttttt tttttttttt tttttttcca ttattttttag 26580
gcagaaggga aaaaagccct ttaaatctct tcggaacctg aagatagacc ttgatttaac 26640
agcagagggc gatcttaaca taataatggc tctggctgag aaaattaaac caggcctaca 26700
ctcttttac tttggaagac ctttctacac tagtgtgcaa gaacgagatg ttctaatgac 26760
tttttaatg tgtaacttaa taagcctatt ccatcacaat catgatcgct ggtaaagttag 26820
ctcagtggc tgcccctgga tcatactcca gaattctgct ctcagcaatt 26880
gcagttaagt aagttacact acagttctca caagagcctg tgagggatg tcaggtgcatt 26940
cattacattt ggtgtctttt ttcctagatt tatgcttttggatacagac ctatgtttac 27000
aatataataa atattattgc tatctttaa agatataata ataggatgta aacttgacca 27060
caactactgt tttttgaaa tacatgatttca atggttaca tgtgtcaagg tgaaatctgaa 27120
gttggctttt acagatagtt gactttctat ctttggcat tctttggcgt gttagattac 27180
tgtaatactt ctgcaatcaa ctgaaaacta gagcctttaa atgatttcaa ttccacagaa 27240
agaaaagttag cttgaacata ggatgagctt tagaaagaaa attgatcaag cagatgttta 27300
attggaattt attatttagat cctactttgtt ggatttagtc cctgggatttc agtctgtaga 27360
aatgtctaat agttctctat agtccttgc cctggtaac cacagttagg gtgtttttttt 27420
tattttatttgc ttcttgctat tggtgatatt ctatgttagtt gagctctgtaaaggaaatt 27480
gtatttttagt ttttagtaat tggtgccaac tttttaaattt aattttcattt atttttgagc 27540
caaattgaaa tgtgcacccctc ctgtgccttttttcttcctta gaaaatctaa ttacttgaa 27600
caagttcaga tttcactggc cagtcattttt catcttgc tcttcttgc aagtcttacc 27660
atgtacctgc ttggcaatc attgcaactc tgagattata aaatgcctta gagaatataac 27720
taactaataa gatctttttt tcagaaacag aaaatgttc cttagtgact tccttcgtc 27780
atttctgcctt atgttttgc agttgttgct gttgcctgc aataggctt aaggaatagc 27840
aggagaaaatttactgaatg gctgtttcc tagtgctac ttggcagag ctaagttatc 27900
ttttgttttc ttaatgcgtt tggaccattt tgctggctat aaaataactg attaatataa 27960
ttcttaacaca atgttgacat tggatgttaca caaacacaaa taaatattttt atttaaaattt 28020
ctggaagttaa tataaaaaggaaaaaatatttataaaggg ggataaaggt aatagagccc 28080
ttctgcggccccc caccaccaaa atttacacaa caaaatgaca tggtcgaatg tgaaaggtca 28140

[0021]

taatagctt cccatcatga atcagaaaaga tgtggacagc ttgatgttt agacaaccac	28200
tgaactagat gactgttgta ctgtagctca gtcatttaaa aaatatataa atactacctt	28260
gtagtgtccc atactgtgtt tttacatgg tagattctta tttaagtgct aactggttat	28320
tttcttggc tggtttattg tactgttata cagaatgtaa gttgtacagt gaaataagtt	28380
attaaagcat gtgtaaacat tggatataat ctttctcct aaatggagaa tttgaataa	28440
aatatatttgc tcttcagtt gttcattcag aaaaaaatac tatgatattt	28500
gaagactgat cagttctgt tcagctgaca gtcatgtgg atctaaactt ttttaaaat	28560
taatttgtc tttcaaaga aaaaatattt aaagaagctt tataatataa tcttatgtta	28620
aaaaaaacttt ctgcttaact ctctggattt cattttgatt tttcaaatta tatattaata	28680
tttcaaattgt aaaatactat ttagataaat tgttttaaa cattcttatt attataat	28740
taatataacc taaactgaag ttattcatcc caggtatcta atacatgtat ccaaagtaaa	28800
aatccaagga atctgaacac tttcatctgc aaagcttagga ataggttga catttcact	28860
ccaagaaaaa gttttttttt gaaaatagaa tagttggat gagaggttc tttaaaagaa	28920
gactaactga tcacattact atgattctca aagaagaaac caaaactca tataatacta	28980
taaagtaaat ataaaatagt tccttctata gtatatttct ataatgctac agttaaaca	29040
gatcactctt atataatact atttgattt tgatgttagaa ttgcacaaat tgatatttct	29100
cctatgatct gcagggtata gcttaaagta aaaaaacag tcaaccacct ccatttaaca	29160
cacagtaaca ctatggact agtttattt cttccatttt acaaattgagg aaactaaagc	29220
ttaaagatgt gtaatacacc gccaaaggc acacagctgg taaaggtgga tttcatccca	29280
gacagttaca gtcattgcca tggcacagc tcctaactta gtaactccat gtaactggta	29340
ctcagtgttag ctgaattgaa aggagagtaga ggaagcaggt ttacaggc tacttgact	29400
attcagagcc cgagtgtgaa tccctgctgt gctgctgga gaagttactt aacctatgca	29460
agttcattt tgtaaatatt ggaaatggag tgataatacg tacttcacca gaggattaa	29520
tgagacctta tacgatcctt agtcagtagc ctgacttagt cttcataaat gcttttcat	29580
ccaatctgac aatctccagc ttgtaattgg ggcattaga acatttaata tgattattgg	29640
catggtaggt taaagctgac atcttgcgtt ttcttatttgc ttcttttgc ttctcctta	29700
cttttggatt ttttatttct actatgtctt ttcttatttgc ttattaaacta tactcttgc	29760
tttatttttag tggttttttt agggttatac ctcttctaa ttaccagtt tataaccagt	29820
ttatataacta cttgacatata agcttaagaa acttactgtt gttgttttt tgctgttatg	29880

[0022]

gtcttaacgt ttttatttct acaaacatta taaactccac actttattgt ttttaattt	29940
tacttataca gtcaattatc tttaaagat atttaaatat aaacattcaa aacaccccaa	30000
t	30001

<210> 3
 <211> 1031
 <212> DNA
 <213> 智人

<400> 3	
attcccgaaa tacgttaacct acgggtccc gctaggaaag agaggtgcgt caaacagcga	60
caagttccgc ccacgtaaaa gatgacgctt ggtgtgtcag ccgtccctgc tgcccggttgc	120
cttctctttt gggggcgggg tctagcaaga gcaggtgtgg gtttaggaga tatctccgga	180
gcattttggat aatgtgacag ttgaaatgca gtgatgtcga ctcttgcac accgcccacatct	240
ccagctgttg ccaagacaga gattgctta agtggcaaat cacccttattt agcagctact	300
tttgcttact gggacaatat tcttggcct agagtaaggc acatttggc tccaaagaca	360
gaacaggtac ttctcagtga tggagaaata acttttcttgc ccaaccacac tctaaatgga	420
gaaatccttc gaaatgcaga gagtggtgct atagatgtaa agtttttgc tttgtctgaa	480
aaggagtgaa ttattgttcc attaatctt gatggaaact ggaatgggca tcgcagcaca	540
tatggactat caattatact tccacagaca gaacttagtt tctacccc acattcataga	600
gtgtgtgttg atagattaac acatataatc cgaaaaggaa gaatatggat gcataaggaa	660
agacaagaaa aatgtccaga agattatctt agaaggcaca gagagaatgg aagatcaggg	720
tcagagtattt attccatgc ttactggaga agtgatttgc gtaatggaaa ctgcatttgc	780
ctatgaaattt ccccccgggtt cctggaggaa atagatatacg gctgatacag ttacccatg	840
atggatgaatt attggggac cgctggta ttgaaaggct ttctttctc cagggaaagaa	900
attttttcc tttccataa aaagcttggg aatggaaagac aacaattccc attcttttt	960
tgcgttccac ccctatgtga caacagaaat tttgggaa acaacaacga aaaaattttt	1020
tcccgcgcgca	1031

<210> 4
 <211> 3244
 <212> DNA
 <213> 智人

<220>
 <221> CDS

[0023]

$\langle 222 \rangle$ (108)..(1553)

<400> 4	60
ggcgccccct gcgggtgcgg tgcctgcgcc cgccggcg gaggcgcagg cggtggcag	60
tgatatatctc cggagcattt ggataatgtg acagttggaa tgcagtg atg tcg act	116
Met Ser Thr	
1	
ctt tgc cca ccg cca tct cca gct gtt gcc aag aca gag att gct tta	164
Leu Cys Pro Pro Pro Ser Pro Ala Val Ala Lys Thr Glu Ile Ala Leu	
5 10 15	
agt ggc aaa tca cct tta tta gca gct act ttt gct tac tgg gac aat	212
Ser Gly Lys Ser Pro Leu Leu Ala Ala Thr Phe Ala Tyr Trp Asp Asn	
20 25 30 35	
att ctt ggt cct aga gta agg cac att tgg gct cca aag aca gaa cag	260
Ile Leu Gly Pro Arg Val Arg His Ile Trp Ala Pro Lys Thr Glu Gln	
40 45 50	
gta ctt ctc agt gat gga gaa ata act ttt ctt gcc aac cac act cta	308
Val Leu Leu Ser Asp Gly Glu Ile Thr Phe Leu Ala Asn His Thr Leu	
55 60 65	
aat gga gaa atc ctt cga aat gca gag agt ggt gct ata gat gta aag	356
Asn Gly Glu Ile Leu Arg Asn Ala Glu Ser Gly Ala Ile Asp Val Lys	
70 75 80	
ttt ttt gtc ttg tct gaa aag gga gtg att att gtt tca tta atc ttt	404
Phe Phe Val Leu Ser Glu Lys Gly Val Ile Ile Val Ser Leu Ile Phe	
85 90 95	
gat gga aac tgg aat ggg gat cgc agc aca tat gga cta tca att ata	452
Asp Gly Asn Trp Asn Gly Asp Arg Ser Thr Tyr Gly Leu Ser Ile Ile	
100 105 110 115	
ctt cca cag aca gaa ctt agt ttc tac ctc cca ctt cat aga gtg tgt	500
Leu Pro Gln Thr Glu Leu Ser Phe Tyr Leu Pro Leu His Arg Val Cys	
120 125 130	
gtt gat aga tta aca cat ata atc cgg aaa gga aga ata tgg atg cat	548
Val Asp Arg Leu Thr His Ile Ile Arg Lys Gly Arg Ile Trp Met His	
135 140 145	
aag gaa aga caa gaa aat gtc cag aag att atc tta gaa ggc aca gag	596
Lys Glu Arg Gln Glu Asn Val Gln Lys Ile Ile Leu Glu Gly Thr Glu	
150 155 160	
aga atg gaa gat cag ggt cag agt att att cca atg ctt act gga gaa	644
Arg Met Glu Asp Gln Gly Gln Ser Ile Ile Pro Met Leu Thr Gly Glu	
165 170 175	
gtg att cct gta atg gaa ctg ctt tca tct atg aaa tca cac agt gtt	692
Val Ile Pro Val Met Glu Leu Leu Ser Ser Met Lys Ser His Ser Val	
180 185 190 195	
cct gaa gaa ata gat ata gct gat aca gta ctc aat gat gat gat att	740

[0024]

Pro	Glu	Glu	Ile	Asp	Ile	Ala	Asp	Thr	Val	Leu	Asn	Asp	Asp	Asp	Ile		
			200					205							210		
ggt	gac	agc	tgt	cat	gaa	ggc	ttt	ctt	ctc	aat	gcc	atc	agc	tca	cac	788	
Gly	Asp	Ser	Cys	His	Glu	Gly	Phe	Leu	Leu	Asn	Ala	Ile	Ser	Ser	His		
			215					220							225		
ttg	caa	acc	tgt	ggc	tgt	tcc	gtt	gta	gta	ggt	agc	agt	gca	gag	aaa	836	
Leu	Gln	Thr	Cys	Gly	Cys	Ser	Val	Val	Val	Gly	Ser	Ser	Ala	Glu	Lys		
			230				235								240		
gta	aat	aag	ata	gtc	aga	aca	tta	tgc	ctt	ttt	ctg	act	cca	gca	gag	884	
Val	Asn	Lys	Ile	Val	Arg	Thr	Leu	Cys	Leu	Val	Phe	Leu	Thr	Pro	Ala	Glu	
			245				250				255						
aga	aaa	tgc	tcc	agg	tta	tgt	gaa	gca	gaa	tca	tca	ttt	aaa	tat	gag	932	
Arg	Lys	Cys	Ser	Arg	Leu	Cys	Glu	Ala	Glu	Ser	Ser	Phe	Lys	Tyr	Glu		
			260			265				270					275		
tca	ggg	ctc	ttt	gtt	caa	ggc	ctg	cta	aag	gat	tca	act	gga	agc	ttt	980	
Ser	Gly	Leu	Phe	Val	Gln	Gly	Leu	Leu	Lys	Asp	Ser	Thr	Gly	Ser	Phe		
			280			285				290							
gtg	cgt	cct	ttc	cgg	caa	gtc	atg	tat	gct	cca	tat	ccc	acc	aca	cac	1028	
Val	Leu	Pro	Phe	Arg	Gln	Val	Met	Tyr	Ala	Pro	Tyr	Pro	Thr	Thr	His		
			295			300				305							
ata	gat	gtg	gat	gtc	aat	act	gtg	aag	cag	atg	cca	ccc	tgt	cat	gaa	1076	
Ile	Asp	Val	Asp	Val	Asn	Thr	Val	Lys	Gln	Met	Pro	Pro	Cys	His	Glu		
			310			315				320							
cat	att	tat	aat	cag	cgt	aga	tac	atg	aga	tcc	gag	ctg	aca	gcc	ttc	1124	
His	Ile	Tyr	Asn	Gln	Arg	Arg	Tyr	Met	Arg	Ser	Glu	Leu	Thr	Ala	Phe		
			325			330				335							
tgg	aga	gcc	act	tca	gaa	gaa	gac	atg	gct	cag	gat	acg	atc	atc	tac	1172	
Trp	Arg	Ala	Thr	Ser	Glu	Glu	Asp	Met	Ala	Gln	Asp	Thr	Ile	Ile	Tyr		
			340			345				350					355		
act	gac	gaa	agc	ttt	act	cct	gat	ttg	aat	att	ttt	caa	gat	gtc	tta	1220	
Thr	Asp	Glu	Ser	Phe	Thr	Pro	Asp	Leu	Asn	Ile	Phe	Gln	Asp	Val	Leu		
			360			365				370							
cac	aga	gac	act	cta	gtg	aaa	gcc	ttc	ctg	gat	cag	gtc	ttt	cag	ctg	1268	
His	Arg	Asp	Thr	Leu	Val	Lys	Ala	Phe	Leu	Asp	Gln	Val	Phe	Gln	Leu		
			375			380				385							
aaa	cct	ggc	tta	tct	ctc	aga	agt	act	ttc	ctt	gca	cag	ttt	cta	ctt	1316	
Lys	Pro	Gly	Leu	Ser	Leu	Arg	Ser	Thr	Phe	Leu	Ala	Gln	Phe	Leu	Leu		
			390			395				400							
gtc	ctt	cac	aga	aaa	gcc	ttg	aca	cta	ata	aaa	tat	ata	gaa	gac	gtt	1364	
Val	Leu	His	Arg	Lys	Ala	Leu	Thr	Leu	Ile	Lys	Tyr	Ile	Glu	Asp	Asp		
			405			410				415							
acg	cag	aag	gga	aaa	aag	ccc	ttt	aaa	tct	ctt	cgg	aac	ctg	aag	ata	1412	
Thr	Gln	Lys	Gly	Lys	Lys	Pro	Phe	Lys	Ser	Leu	Arg	Asn	Leu	Lys	Ile		
			420			425				430					435		

[0025]

gac ctt gat tta aca gca gag ggc gat ctt aac ata ata atg gct ctg Asp Leu Asp Leu Thr Ala Glu Gly Asp Leu Asn Ile Ile Met Ala Leu 440 445 450	1460
gct gag aaa att aaa cca ggc cta cac tct ttt atc ttt gga aga cct Ala Glu Lys Ile Lys Pro Gly Leu His Ser Phe Ile Phe Gly Arg Pro 455 460 465	1508
ttc tac act agt gtg caa gaa cga gat gtt cta atg act ttt taa Phe Tyr Thr Ser Val Gln Glu Arg Asp Val Leu Met Thr Phe 470 475 480	1553
atgtgttaact taataaggcct attccatcac aatcatgatc gctggtaaag tagctcagtg gtgtgggaa acgttcccct ggatcatact ccagaattct gctctcagca attgcagtt agtaagttac actacagttc tcacaagagc ctgtgagggg atgtcaggtg catcattaca ttgggtgtct ctttcctag atttatgctt ttggataca gacctatgtt tacaatataa taaatattat tgctatctt taaagatata ataataggat gtaaacttga ccacaactac tgttttttg aaatacatga ttcatggttt acatgtgtca aggtgaaatc tgagttggct tttacagata gttgacttac tatctttgg cattcttgg tgtgtagaat tactgtata cttctgcaat caactgaaaa ctagagcctt taaatgattt caattccaca gaaagaaagt gagcttgaac ataggatgag ctttagaaag aaaattgatc aagcagatgt ttaattggaa ttgattatta gatcctactt tgtggattta gtccctggga ttcagtctgt agaaatgtct aatagttctc tatagtcattt gttcctgggt aaccacagtt agggtgtttt gtttatttt ttgttcttgc tattgttcatattctatgtt gttgagctct gtaaaaggaa attgtatattt atgttttagt aattgttgcc aacttttaa attaatttc attattttg agccaaattt aaatgtgcac ctcctgtgcc tttttctcc ttagaaaatc taattacttgc gaaacatgg agatttcact ggtcagtcatttcatcttgc tttcttgc tctaagtctt accatgtacc tgctttggca atcattgcaa ctctgagatt ataaaaatgcc tttagagaata tactaactaa taagatctttttt tttcagaaaa cagaaaaatag ttcccttgagt acttccttgc tgcatttgc cctatgtttt tgaagtgttt gctgtttgcc tgcaataggc tataaggaat agcaggagaa attttactga agtgctgttt tccttaggtgc tactttggca gagctaagtt atctttgtt ttcttaatgc gtttggacca ttttgcgttgc tataaaataa ctgattaata taattctaac acaatgttga cattgttagtt acacaaacac aaataaataat tttatataaa attctgaaag taatataaaaa gggaaaaatataatttataa aagggataaaa ggtaatagag cccttctgcc ccccacccac caaatttaca caacaaaatg acatgttgc atgtgaaagg tcataatagc	1613 1673 1733 1793 1853 1913 1973 2033 2093 2153 2213 2273 2333 2393 2453 2513 2573 2633 2693 2753 2813 2873 2933

[0026]

tttcccatca tgaatcagaa agatgtggac agcttgatgt tttagacaac cactgaacta	2993
gatgactgtt gtactgtgc tcagtcattt aaaaaatata taaatactac cttgttagtgt	3053
cccatactgt gtttttaca tggtagattc ttatthaagt gctaactggc tattttcttt	3113
ggctggtttta ttgtactgtt atacagaatg taagttgtac agtgaataa gttattaaag	3173
catgtgtaaa cattgttata tatctttct cctaaatgga gaattttgaa taaaatataat	3233
ttgaaatttt g	3244

<210> 5
<211> 761
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<221> misc_特征
<222> (693)..(693)
<223> n是a、c、g或t
<220>
<221> misc_特征
<222> (722)..(722)
<223> n是a、c、g或t

<400> 5	
cacaggcgtt tgatatttct tacaacgaat ttcatgtgtt gacccactaa acagaagcta	60
taaaaagttgc atggtaaat aagtctgaga aagtctgcag atgatataat tcacctgaag	120
agtacacgta tggccaaa tggtaaagggt ttggatgc catacagtaa atttaccaag	180
cattttctaa atttatttga ccacagaatc cctattttaa gcaacaactg ttacatccca	240
tggattccag gtgactaaag aatacttatt tcttaggata tggtaatgc ataataacaa	300
ttaaaatttc agatatctt cataagccaa tcagtggct tttacttca tggtaatgc	360
ctaaaaatatt ttctttata gatagtcaga acattatgcc ttttctgac tccagcagag	420
agaaaaatgct ccaggttatg tgaaggcaga tcatcattt aatatgagtc agggctttt	480
gtacaaggcc tgctaaagga ttcaactggc agctttgtgc tgccttccg gcaagtcgt	540
tatgtccat atccccaccac acacatagat gtggatgtca atactgtgaa gcagatgcc	600
ccctgtcatg aacatattta taatcagcgt agatacatga gatccgagct gacagccttc	660
tggagagcca cttcagaaga agacatggct cangatacga tcatctacac tgacgaaagc	720
tntactctgt atttgaatat tttcaagat gtcttacaca g	761

<210> 6

[0027]

〈211〉 1901
〈212〉 DNA
〈213〉 智人

<220>
<221> CDS
<222> (125)..(793)

<400> 6
 acgtaaccta cggtgtcccg ctaggaaaga gaggtgcgtc aaacagcgac aagttccgcc 60
 cacgtaaaag atgacgcttg atatctccgg agcatttggtaatgtgaca gttggaatgc 120
 agtg atg tcg act ctt tgc cca ccg cca tct cca gct gtt gcc aag aca 169
 Met Ser Thr Leu Cys Pro Pro Pro Ser Pro Ala Val Ala Lys Thr
 1 5 10 15
 gag att gct tta agt ggc aaa tca cct tta tta gca gct act ttt gct 217
 Glu Ile Ala Leu Ser Gly Lys Ser Pro Leu Leu Ala Ala Thr Phe Ala
 20 25 30
 tac tgg gac aat att ctt ggt cct aga gta agg cac att tgg gct cca 265
 Tyr Trp Asp Asn Ile Leu Gly Pro Arg Val Arg His Ile Trp Ala Pro
 35 40 45
 aag aca gaa cag gta ctt ctc agt gat gga gaa ata act ttt ctt gcc 313
 Lys Thr Glu Gln Val Leu Leu Ser Asp Gly Glu Ile Thr Phe Leu Ala
 50 55 60
 aac cac act cta aat gga gaa atc ctt cga aat gca gag agt ggt gct 361
 Asn His Thr Leu Asn Gly Glu Ile Leu Arg Asn Ala Glu Ser Gly Ala
 65 70 75
 ata gat gta aag ttt ttt gtc ttg tct gaa aag gga gtg att att gtt 409
 Ile Asp Val Lys Phe Phe Val Leu Ser Glu Lys Gly Val Ile Ile Val
 80 85 90 95
 tca tta atc ttt gat gga aac tgg aat ggg gat cgc agc aca tat gga 457
 Ser Leu Ile Phe Asp Gly Asn Trp Asn Gly Asp Arg Ser Thr Tyr Gly
 100 105 110
 cta tca att ata ctt cca cag aca gaa ctt agt ttc tac ctc cca ctt 505
 Leu Ser Ile Ile Leu Pro Gln Thr Glu Leu Ser Phe Tyr Leu Pro Leu
 115 120 125
 cat aga gtg tgt gtt gat aga tta aca cat ata atc cgg aaa gga aga 553
 His Arg Val Cys Val Asp Arg Leu Thr His Ile Ile Arg Lys Gly Arg
 130 135 140
 ata tgg atg cat aag gaa aga caa gaa aat gtc cag aag att atc tta 601
 Ile Trp Met His Lys Glu Arg Gln Glu Asn Val Gln Lys Ile Ile Leu
 145 150 155
 gaa ggc aca gag aga atg gaa gat cag ggt cag agt att att cca atg 649
 Glu Gly Thr Glu Arg Met Glu Asp Gln Gly Gln Ser Ile Ile Pro Met
 160 165 170 175

[0028]

ctt act gga gaa gtg att cct gta atg gaa ctg ctt tca tct atg aaa	697	
Leu Thr Gly Glu Val Ile Pro Val Met Glu Leu Leu Ser Ser Met Lys		
180	185	190
 tca cac agt gtt cct gaa gaa ata gat ata gct gat aca gta ctc aat	745	
Ser His Ser Val Pro Glu Glu Ile Asp Ile Ala Asp Thr Val Leu Asn		
195	200	205
 gat gat gat att ggt gac agc tgt cat gaa ggc ttt ctt ctc aag taa	793	
Asp Asp Asp Ile Gly Asp Ser Cys His Glu Gly Phe Leu Leu Lys		
210	215	220
 gaattttct tttcataaaa gctggatgaa gcagatacca tcttatgctc acctatgaca	853	
agatttggaa gaaagaaaat aacagactgt ctacttagat tggtaggg acattacgta	913	
tttgaactgt tgcttaaatt tggtttattt ttcactcatt atatttctat atatattgg	973	
tgttattcca ttgttattt aaagaaaccg agttccatc ccagacaaga aatcatggcc	1033	
ccttgcttga ttctggtttc ttgtttact ttcattaaa gctaacagaa tccttcata	1093	
ttaagttgta ctgttagatga acttaagtta tttaggcgta gaacaaaatt attcatattt	1153	
atactgatct ttccatcc agcagtggag tttagtactt aagagttgt gcccttaaac	1213	
cagactccct ggattaatgc tgggttcccg tggcaaggt gcctgaattc tctatacacc	1273	
tatccctca tctgtttttt ggcaataata gtaatagtac ctaatgtgta ggggttttat	1333	
aagcattttagtta taagataaat aatataaagc acttagaaca gtgcctggaa cataaaaaaca	1393	
cttaataataa gctcatagct aacatttccct atttacattt cttctagaaaa tagccagttat	1453	
ttgttgagtg cctacatgtt agttccctta ctagttgctt tacatgttattt atcttatattt	1513	
ctgtttttttt gtttccatcc agttacagat ttcatggaa tttagtattttt aataaaaagag	1573	
aagtaaaaatgtaataa gtttccatcc agttacagat ttcatggaa tttagtattttt aataaaaagag	1633	
gagttatcaga ggcattttttt gtttccatcc agttacagat ttcatggaa tttagtattttt aataaaaagag	1693	
tttagtcctg tatctgttca gtttccatcc agttacagat ttcatggaa tttagtattttt aataaaaagag	1753	
ttaagttttttt gtttccatcc agttacagat ttcatggaa tttagtattttt aataaaaagag	1813	
tcaataataataa aatacattaa tttaatgata ttatactgac taattggct gttttaaggc	1873	
aaaaaaaaaaaaaaa aaaaaaaaaaaaaaaa aaaaaaaaaaaaaaaa	1901	

〈210〉 7
〈211〉 562
〈212〉 DNA
〈213〉 智人

220

[0029]

<221> misc_特征
 <222> (166)..(166)
 <223> n是a、c、g或t

<400> 7
 agacgttaacc tacgggtgtcc cgcttaggaaa gagagatatac tccggagcat ttggataatg 60
 tgacagttgg aatgcagtga tgtcgactct ttgcccacccg ccatctccag ctgttgccaa 120
 gacagagatt gcttaagtgc gcaaatcacc tttattagca gctacnttt gcttactggg 180
 acaatattct tggcctaga gtaaggcaca tttggctcc aaagacagaa caggtacttc 240
 tcagtgtatgg agaaataact tttttgcca accacactct aaatggagaa atccittgaa 300
 atgcagagag tggtgctata gatgtaaagt tttttgtctt gtctgaaaag ggagtgatta 360
 ttgttcatt aatcttgat ggaaactgga atggggatcg cagcacatat ggactatcaa 420
 ttatacttcc acagacagaa cttagttct acctcccact tcatacgatg tggttgata 480
 gattaacaca tataatccgg aaaggaagaa tatggatgca taaggaaaga caagaaaatg 540
 tccagaagat tatcttagaa gg 562

<210> 8
 <211> 798
 <212> DNA
 <213> 智人

<220>
 <221> CDS
 <222> (81)..(590)

<400> 8
 gggctctttt ttggggcggtt ggtcttagcaa gagcagatataat ctcggagca tttggataat 60
 gtgacagttg gaatgcagtgtatg tcgactctt tgc cca ccg cca tct cca gct 113
 Met Ser Thr Leu Cys Pro Pro Pro Ser Pro Ala
 1 5 10
 gtt gcc aag aca gag att gct tta agt ggc aaa tca cct tta tta gca 161
 Val Ala Lys Thr Glu Ile Ala Leu Ser Gly Lys Ser Pro Leu Leu Ala
 15 20 25
 gct act ttt gct tac tgg gac aat att ctt ggt cct aga gta agg cac 209
 Ala Thr Phe Ala Tyr Trp Asp Asn Ile Leu Gly Pro Arg Val Arg His
 30 35 40
 att tgg gct cca aag aca gaa cag gta ctt ctc agt gat gga gaa ata 257
 Ile Trp Ala Pro Lys Thr Glu Gln Val Leu Leu Ser Asp Gly Glu Ile
 45 50 55
 act ttt ctt gcc aac cac act cta aat gga gaa atc ctt cga aat gca 305
 Thr Phe Leu Ala Asn His Thr Leu Asn Gly Glu Ile Leu Arg Asn Ala
 60 65 70 75

[0030]

gag	agt	ggt	gct	ata	gat	gta	aag	ttt	ttt	gtc	ttg	tct	gaa	aag	gga	353
Glu	Ser	Gly	Ala	Ile	Asp	Val	Lys	Phe	Phe	Val	Leu	Ser	Glu	Lys	Gly	
80								85					90			
gtg	att	att	gtt	tca	tta	atc	ttt	gat	gga	aac	tgg	aat	ggg	gat	cgc	401
Val	Ile	Ile	Val	Ser	Leu	Ile	Phe	Asp	Gly	Asn	Trp	Asn	Gly	Asp	Arg	
95								100				105				
agc	aca	tat	gga	cta	tca	att	ata	ctt	cca	cag	aca	gaa	ctt	agt	ttc	449
Ser	Thr	Tyr	Gly	Leu	Ser	Ile	Ile	Leu	Pro	Gln	Thr	Glu	Leu	Ser	Phe	
110								115				120				
tac	ctc	cca	ctt	cat	aga	gtg	tgt	gtt	gat	aga	tta	aca	cat	ata	atc	497
Tyr	Leu	Pro	Leu	His	Arg	Val	Cys	Val	Asp	Arg	Leu	Thr	His	Ile	Ile	
125								130				135				
cgg	aaa	gga	aga	ata	tgg	atg	cat	aag	gaa	aga	caa	gaa	aat	gtc	cag	545
Arg	Lys	Gly	Arg	Ile	Trp	Met	His	Lys	Glu	Arg	Gln	Glu	Asn	Val	Gln	
140								145			150		155			
aag	att	atc	tta	gaa	ggc	aca	gag	aga	atg	gaa	gat	cag	ggt	cag		590
Lys	Ile	Ile	Leu	Glu	Gly	Thr	Glu	Arg	Met	Glu	Asp	Gln	Gly	Gln		
160								165				170				
agtattattc	caatgcttac	tggagaagtg	attcctgtaa	tgggactgct	ttcatctatg											650
aaatcacaca	gtgttcctga	agaaaatagat	atagctgata	cagtactcca	tgatgatgat											710
atttggtgac	agctgtcatg	aaaggcttcc	ttctcaagta	ggaatttttt	cttttcataaa											770
aagctggat	gaagccagat	tcccatct														798
<210> 9																
<211> 169																
<212> DNA																
<213> 智人																
<400> 9																
aaacacgcac	aagtccgcc	cacgtaaaag	atgatgcttg	gtgtgtcagc	cgtccctgct											60
ccccgggtgc	ttctcttttgc	ggggcggggt	ctagcaagag	cagatatctc	cggagcattt											120
ggataatgtg	acagttggaa	tgcggtgatg	tcgactctt	gcccacccgc												169
<210> 10																
<211> 176																
<212> DNA																
<213> 智人																
<400> 10																
aaaacgtcat	cgcacataga	aaacagacag	acgtaaccta	cgggtgtcccg	ctaggaaaga											60
gaggtgcgtc	aaacacgcac	aagtccgcc	cacgtaaaag	atgacgcttg	atatctccgg											120
agcatttgaa	taatgtgaca	gttggaaatgc	agtgtatgtcg	actctttgcc	caccgc											176

[0031]

<210> 11		
<211> 38001		
<212> DNA		
<213> 小家鼠		
<400> 11		
caaacacaca cacacacaca cacacacaca cacacacaca cacacacactgg	60	
catatcaagt ctctgtttagg ctaggcgcac cctctccac tgaggtcaga caagactgcc	120	
cagctagaag aacatatccc acggacaggc aacagcttt gggacagcca cgctccagtt	180	
gttgggact cataaaagac taaactcaca cctgctacaa aagtgcaggg aggcttaggt	240	
ccagcctgtg tgtgctctt gcttagtggt gtctctgaga gccctaagga tcaaagttt	300	
ttgactctgt tggcttcct gtggagttcc tatcccttc gtccccctcc ccaccctgca	360	
atcttcctt caactcttct ttaggcctgg tggtggtggt gtggtggcat ggaggaggtg	420	
gtggaggggg tgggggtctt taatcccggt tcttgagaa ccgaagcagg gacgatttcg	480	
gagctctgtg agttttaggc cagcctggc tatagatcta gttccaggac agtcagagct	540	
acatagagaa accctgcccc gagggggggg gggcgcgggg aatggtaaa gattattgca	600	
ggaccaggct gatctgtgga agaggttaacg ggtgtttatg ttttcgaaa ctcattgaac	660	
aatgcacttc aattgtgcgc actttagaaa tataaagcca ccacgcgaaa agctgcgcc	720	
caacttaaag gcaatttcca aggtacttct gggtccttgc gttcagtggt ctgtcttaggt	780	
tcagaaacga aactggatcc ccgcggccccc ccccccgggg aagcccttgc	840	
ggcagttcg atttcctatg gccagccggc taggcagtt tttcatcggg actccttgg	900	
aagtcggccac ttcgttcatc tctggcggat ttgcgggagc cagggcgctc atcgatcgcc	960	
tggagccaca gaatgacagc ggagcagcgg cagaatctgc aagcattcag agactatatac	1020	
aagaagattc tggacccac ctacatcctc agctacatga gttcctggct cgaggatgg	1080	
gagtggccc caactggggc tctcaggctc tccacccatcg cgagggggaaa acatcactca	1140	
gatcagaaac aattgaaggc tctgcccccc cccctcccccc ggcgtgtcct taagttatt	1200	
tgtgttaacc ggtgtatgtg agactcccg gccatattag agtagacagc atagggattt	1260	
gatggtcagg aacaaaattc ctgcaagctg tagtaacttg cataaggatg ccactcttt	1320	
ctttcttca atgctgggaa aatagttgt ttcttttatt tacaccttct agactgctgt	1380	
gtgcctccct ttgtcctgtc atgagaaact gagaatcag aatgcgcccc cccctccctt	1440	
gattcctgta cagagcaaag agcaaggctt tgggctcggg ccaaagggtgg aggtggggc	1500	

[0032]

cgcaggaagc aagaggactg actgacacgc acatttctgt caaaggatgt tgctcacagg	1560
aagtccgtgg aagaaaactt tctccagact ccgtgtgttc agagtttaac acagttgttc	1620
atatctagct ttggggattt gattggtgga taatagactc tttgtaaatt gcactgggtg	1680
tttccacctg agcaaacaga cctccccacc tcaccccac ccccaggag aagggagagg	1740
gcgttgaag gggtgaccga gggcgtgcgg cagctacttt tcatttgcc agttaagcc	1800
tagatgtctt tcctggcggt ggacgacggt ggcaactgca ggttaattct gactctttg	1860
agttccgaag cctaacadggc tatgcagaga ggagtaaaag agcactaccc agggctaccc	1920
acatcccggt tggtagag agaagcagca aaaaagccct aatgattggg ggcgggtct	1980
gaggagagga aacccaccca agaggttct taacaccagg gtcacttgcc tttcaatcct	2040
ttaatctgat cttagtcat ttacattagc atacaagta actagttca atactgaaac	2100
aaagtaacta gtttgttcag ccattectgc cattgtctt tggattttttaattgcctc	2160
ttctgtggct cttccacccc cttacctgt ccctctgtt atgcctccc ccccaaattgg	2220
taccccggtc tgcttttta taacatgagg ttcatcacac tccctccctc cctccctcc	2280
ccattnaaag tatcatcctt tcctctcagg gtgcctgtt tagttcatg aattttaggg	2340
ttttggttt ttgtctgtt agttatgaga ttttttaaa aatgtggatt atgttgatt	2400
tgttagattgt ctgggtgct agaggcctt ttatgtatt attccaccc atcttggag	2460
atcttctga aatcttccag tgtttcaag aatttttt tccactgccc tttagaatttt	2520
gcattgttagc tatcggtcac ctcttgggtt agggttgtt gttattttt tggttgggc	2580
tattgtaat agaactccct cttccccca tatcttctg ggccaggtt ttcttagtat	2640
gtaagtaagc tactggttt tggatgttta tttagaaccg tgcccttttgg ttgactttt	2700
atgagggtcg agagttgtg ttagtctttt ggggtctttt ataggattat ataagaatca	2760
tttgactcat tcctttctta tttgtctaac tttgtttgtt ttgtttttt gtttttttga	2820
gacagggttt ctctgtatag ccctggcagt cctggactc actttgtaga ccaggtggc	2880
ctcgaactca gaaatctgcc tgcctctgcc tcccgagtgc tgggattaaa ggcgtgcacc	2940
accacacccg gccatcattt ccaagttaaa gatttgatct acattagacg ccgcacgca	3000
gaaaaccttg agacttggtg gaaaggccaa aggcattaa aataaatttt ctttttttt	3060
tcttccattc ttccctttat tccttccttc ctttctttt gtttttttcc ttttctttt	3120
cctttttctt gagacagggt ttctctgtat agccctggca tcctggact cactctgtag	3180
accaggctgg cctcgaactc agaaatccac cagccttgc ctcccaagtg ttgggattaa	3240

[0033]

aggcattcgc caccactgcc caaatatttt atttatttat ttatttat ttatttat	3300
atgtgatgag tacactggaa attccatcaa aaagagcagg tttgactggt gtcactagat	3360
ttactattga tagggatccc taaaggagag ctaaggtaaa gggctctccc tctccttaggt	3420
cttctgcata ctttccttga gtgttctggg ccagatctcc taagctctaa gaatgtgctg	3480
aaaacacact gggaaactggc tccctcctt ggaatttcta ctccctctgc tgtggaaac	3540
ttggatataa gaggctacag gaggacagtg agttatacc caggcacaga gttagcgtgt	3600
acattcaaaa cgcataccat tttgaaagta gcagctgcta gcatttcctg tcacctggc	3660
aacctggtct cttagtgc cccacccctt ccactttct gctgtgttc tttactctc	3720
ttagcaaaaa ttggaatgaa agaccacaaa tgtatttcta attcaaaatg cttgctgcat	3780
cagctatact cgttactgtt gccatagggc gttcatccc acccaccccc aacccttag	3840
tccagcagtt gcttcagagt tttgaagaag aggaggaagc ctttcttctt ccatgtgaca	3900
ccctccactg cgacttctgc ttactgtggg gaacttgagt ggaggacggg agtgcata	3960
gatgaaagag tggaggacgg gagtgcata agatgaagga gtggaggacg ggagtgtgca	4020
tacatgaagg agtggaggac gggagtgtc atacatgaag gagtggagga cggagtg	4080
catacatgaa ggagtggagg acggagtggt gcatacatga aggagtggag gatggagtg	4140
tgcatacatg aaggagtggaa ggacggaggt gtgcatacat gaaggagtgg aggacggag	4200
tgtgcataca tgaaggagag gaggacggg gtgtgcata atgaaggaga ggaggacgg	4260
agtgcata gatgaaggag aggaggacgg gagtgcata agatgaagga gaggaggacg	4320
ggagtgtca tagatgaagg agaggaggac gggagtgtc atagatgaag gagtggagga	4380
cggagtggtg catacatgaa ggagtggagg acggagtggt gcatacatga aggagtggag	4440
gacggagtg tgcatacatg aaggagtggaa ggacggaggt gtgcatacat gaaggagtgg	4500
aggacggag tgcataca tgaaggagag gaggacggg gtgtgcata atgaaggaga	4560
ggaggacggg agtgcata gatgaaggag aggaggacgg gagtgcata agatgaagga	4620
gaggaggacg ggagtgtca tacatgaagg aaaggaggac gggagtgtc atagatgaag	4680
gagtggagga cggagtggtg catacatgaa ggagtggagg acggagtggt gcatacatga	4740
aggagtggag gacggagtg tgcatacatgaa ggagtggagg acggagtggt gcatacatga	4800
aggagtggag gacggagtg tgcatacatg aaggagagga ggacggaggt gtgcatacat	4860
gaaggagagg aggacggag agtgcata gatgaaggag gaggacggg gtgtgcata	4920
atgaaggagt ggaggacggg agtgcata catgaaggag tggaggacgg gagtgcata	4980

[0034]

agatgaagga gaggaggacg ggagtgtgca tagatgaagg agaggaggac gggagagtgc	5040
atagatgaag gagtggagga cggaggtgt catagatgaa ggagtggagg acgagagtgt	5100
gcatacatga aggagtggag gacgggagtg tgcgaggatg gatgagtggatg gtctgctgcc	5160
tctcaaaggt cttctggttc catgagttgt tatgactccc agacccacat ggaaaggct	5220
ggtctgttat cttccagtga ctagtgcctc tgcaggctac tcacttgccc ttgcattctgt	5280
ttgcagagga ggtgcagttac attcaggctg agaagaacaa caagggccca atggaagctg	5340
cctcaacttt cctccagttac ctgttgaagc tgcagtcaga gggctggttc caggccttt	5400
tggatgcctt gtaccatgca ggttggttcc ttcttcttcc tcacagttca gagtacttca	5460
ctctgctgcc tcagaaggct gaggggagaa aagtgactcg ttctgtgaca tctgtgtgt	5520
gcttctgcct caggcgggaa atgtaaagac tattttgaat cagataagag aatggtttat	5580
accagaaata tccaaagcaa tctacagagt tgtaactact aggagaggtg acaatattag	5640
tagcatgccg gtatcttca agaggagaac gagtaaataa atcggtttta taatgtttac	5700
agtgcctccat tatactgcaa tgaagcgtgt ggacatgtct gttaatgaca acccagctga	5760
actgtaggca cgcagcattt aaatttgaat atcataaact ataatagcta taaagttcca	5820
catgagtcaa actaaacata taggaaagga aactggatct tggcgcaccc tggctgacca	5880
gtcctgggaa gtaagctaa taaactctcc ctgtctgact gagatcggtg tcctgtggtt	5940
tgtgaggcaa ttcctggact ctaacactta ggcaattaca tttcttgccc ctctgccact	6000
ctagcttatt cactggtaa agaaggagaa tacttttagtgg ttaccaacaa tggggggggg	6060
ggggcggggg atggaaatg ggaaaaagca gccccggccc agtgttagtaa gaaagaaaca	6120
ccaaagaaag ccaagggctc ctgttgcctt cattgtattt gagggtttgt cagtcggctg	6180
ggggatgggg tgggggggtgg ggaagcacac cttaatccc agctctgggg aggcagaggc	6240
aggcagatcc ctgtgagctc caccagtcat ggctggctc agcaagaact gtatccatca	6300
cattctaaca caggtgtgtt gaatttaacat ggtactgtt aagcaaacac gtcgtttcc	6360
tcgggtgctg cggccctag gaagccacac attggcagca tggcagc agttgtataa	6420
aaactaatgc tttttttcc tttcttttta aattcgtaa aagggtttaa atgtcatttgc	6480
ttataaaaact tggtttctgt ctattccat gattaacaat tgacttattc ttcttatttgc	6540
ctgctttata gaccatcatt ttgatacatt atctatttgc atctcagtga tacatgttta	6600
tcttaccctt ttatcggtt ttaagaattt ggtgtgtgt ggtgtgtgt ggtgtgtgt	6660
tgtgtgtgtg tggcgtgtgtg tggcgtgtgt ggtgtgtgt ggtgtgtgt ggtgtgtgt	6720

[0035]

aggtcagaca ttcccctgga gctggagtt atggcagtt tgagggactg acgtgggtgc 6780
tgggatctga ccccagtecc ctgcaagaac acgatgaacc ttacttgcta agccatctcc 6840
ccagccctta gctgttgcag ttactctcca ttccaaataa gccctggcaa tgaaaacaag 6900
acttaattca tatgaataca tgctgtgcac ctagattggg cagatctacc gctacactac 6960
catcttctcc atctatgaga ctccccctt ttttttctt ttttcttt ttgtggttt 7020
gtttttga gacagggttt ctctgtatag ccctggctgt cctggaactc actttgtaga 7080
ccaggctggc ctcgaactca gaaatccgcc tgcccttgcc tcccaagtgc tgggaattaa 7140
ggcgtgcgcc accaggcggt ttctccaggc tgggtgttc tgctccactt ttcttcctcc 7200
tcctctgtgg tattctctcc ctcttcctct ttctccttct ctctccac ctccctctcc 7260
aacttccctt tattcagccca atcaccagct ctcccttatt ttactaattt aggtggaaag 7320
caggtttaca ggaaatcacc ggagtgctga ctcatccctt gttcgcagcc actcaatgca 7380
gaatggaaatt accatcaaattt ataatttagcc ccaggctat ccacaacact tacctagcac 7440
atcaaatttgc ccagcagggg atcaagagaa aaggaaactc aacttctgct tatttcctc 7500
atctctttag tagccccatc agagaagctg ttgtttctt tttgtggct ctaactaattt 7560
tgaatattat atttaagatc tattctctta agtaaaaaatg gcacagctaa cttaactgt 7620
aaaattatattt gaggtttact aggaaaagtc ttgagttaa gcaagaaaagg gaattttaaa 7680
acatttttat tggaaacataa gtgctggaaac atctctctt gcaagtgagg tgctttgtgt 7740
gtacaaccctt aagagtttctt tttttttttt ttttaattt atttacttca tatttcagac 7800
agatctcattt tcaggtggttt gtgagccacc atgtgggtgc tgggatttga actcaggacc 7860
tctggaaagag cagtcagtgc tcctctgcgc tgagccatct ctccagcccc cctaagagttt 7920
tcataaagga atagtctgca ttaataaattt cagaaaaggc tcagaatata aagccaaatattt 7980
catcaagtag gtttccagttt tatgtattaa caaataatgc aaaaaagattt ttaagcaagc 8040
gattcctttt ataacagcac caagaacaat aaagtttagga atgccagtgcc tcctaactgccc 8100
tgaaccacccctt cagcaatgca aacttttaca tcttagcact aagtccagct cctaattcgat 8160
gaatgtttaaga tgcattcat gtccgtgtcc ctatgggtcg tttcagaatgtt ggtttatgggtt 8220
cttcgggtca taggtcttcc ctctgctcag ctggcttattt tcctaactttt atttaaagttt 8280
ctcactgttgc ttataaaaagg aatcacttgg ggctggcgag atggctcagttt ggtaagagc 8340
acccgactgc tcttccgaag gtcctgagttt caaatcccag caaccacatg gtggctcaca 8400
accatccgtttaa acgagatctg actcccttctt ctggagtttgc ggaagacagc tacagtgttat 8460

[0036]

ttacatataa taaataaata aataaataaa tcttcaaaaa aattctaaaa aatatggaa	8520
aaaaaaaggaa tcacttagtt aaaaatctca ttcctagccg gttgtgggt cacatacctt	8580
taatcccagc acttgggtgg cagaggcagg cggatttcta agttttaggt ctacaaagtg	8640
agttccaggt ctctgaaaac cacaaaaaaa aaaaaaaaaa atagcactgg ctgctttcc	8700
gaagggttctg agttcaaatac cctccaaacca catagtggt cacaaccata tgtaatggaa	8760
tctgatgccc tcttctgggt tgctctgaaga cagtaacagt gtacttacat ataataaata	8820
aataaaatctt tgggtgggag tgagcggggc tggagagaga agaaaaagta tctgaagaca	8880
actacagtgt acttacatata aatagataaa taaatctta aaaaaatcaa taaatgaaag	8940
atgccaatat tacccagagt tggcacagt ataccttca taatgccaaa ttttgggtgc	9000
aggattgttt gtttattaaa caggaataga aaaatttact ctcaaatttg tatgaaatct	9060
taaatggtca aaatatttgg aagagaaact cacttgaaa cttggggga cttataacttc	9120
ctgggtgtcaa aacagtacag aacctccata aagccagata attagaccat tagcccagaa	9180
gtaaaactctg aaggatatgg ccaaagggttc ttcaacaagg gtaccatgac cacccaaaag	9240
ggggaaaaaa aaccaggatcc cttaatatg aaaatacatt gggtaagtg ggtatacata	9300
tgggaatgag aggtatcagg cataatctt tgctatgtg tgaatttcaa atgttctcat	9360
cacattcatg ttttgggtgc ttgggtccca gcttggggg ttttaggagg tagagcctag	9420
ctagccaaag taacacgtgt atacgttcat gcatgtgtgc acacaggtat gagggtactt	9480
gtgtgttagcc cagaggctga cattcagtgt ctcccttagg agctctccac cgtatgttt	9540
tgggaatgga tctctcatta gaccagaat ttacccttc gggctcgact ggctgggatt	9600
atagggtcat gctgctacac ttggctttt acatgatagc tggggacagg aactcaggtc	9660
ccagccttgt gtggtgagca cttttctact aagcaccttc ttggctctgg agctatttt	9720
attgttttag tttttgggt ctataggggg gagaaaaaaa aaaaaaccac attgttcc	9780
cagggccttg aatgaagtaa atgagggtct gagaggcagg cacgcctgg ggatctgtcc	9840
aaaaacccca gagtacggca ttcttggatt cttttagtca gaagtcattt tcctctcca	9900
tttggccatt gacttaatct tttcttggaa tgggtggaa ggaaacactt ttcaaggca	9960
ggatgttaaga tttgtatttc ctctgggttt ctttactgtt tccttttag aagataaaca	10020
tgtatgtttt gactaattta aaagtaaattt gagatgacaa agagatggct ctgtgattaa	10080
gagcacttgc tgatcttgca gaggacccag gtttgggtcc tagacttaca tggtagctca	10140
caaccatctg taacttcagt tccaggaatc tgacccttc ttctgtctc caaagataacc	10200

[0037]

agacacactc acgatacaca gacacatgca aagtaaaata gaaataaata ttaaaaaaaa	10260
atatattgtg gttgttgtt aaagtgcgtg agggcattt tgaagattt attctaaggt	10320
caaatacaag gcctcatatc tgtccttagg acttgaccct gaaagataat gaattttagg	10380
agacctaaac tgggggtac caaaaatgag tattactccc attttggaaa atcatgaata	10440
gctgtttagt ttgacttaa ctactgtgag taaatgccc aggaaataaa aagcagaaaa	10500
atgagagcca agaggatctg tagttctgc acccgtgcgt ggtgaggcag ggcaccatgg	10560
cgggagcatg tggaaaaagc cgcaatttct ggttagacagg tggcaaaggg tgccggcag	10620
ggccctgga caagatgcat tcttcaaagc acatctccag tgactcaattt ctccagaga	10680
gggtacagtt ctcagttgct cttctgtat gaactcaatg tgctgccagt ggtgacgcca	10740
ggactcgaag gatgtggtca ccaggcccc caggggtgtgg tcacctctaa agactgtcac	10800
cagctggtgtt ccaagcctgc aacctgtcag cctcatggtc tggccccc gactgtccag	10860
tgactgaggg catttcgaga tgggtttcag ttcccttgcc actgatttga acaggattcc	10920
catgattttt acttcaaagc atttttatgt tggatttgct taagaaatcc ccatttctt	10980
tttcttttc agtttactgt ggactttgtg aagccatcga aagttggac tttcaaaaaa	11040
ttgaaaagtt agaggaacac agattacttt taagacgttt agaaccagaa tttaaggcca	11100
cagttgatcc aaatgatatac cttctgaac tatccgaatg tttgattat caggaatgtg	11160
aagaaatcag acaggtaaac caatgccagg tactaaattt gaagaaaaat gcagagacat	11220
tggaaatgcc cattttctg tcttgggta gcccagga taattgaaac ccataaaagc	11280
tctcatctag cagatataat gactagaata gaattttaa agtgaatggg gtaattttt	11340
tgcttagacta ttagaaaattt attaaccta ttgcagttt aagttggccc cttactttaa	11400
aaaaaatagt ggttatgca taatgcaat cacaccaaaac agtgcacaa ttaaaaggaa	11460
aaatatgtca ggctttggg catagataca tttattacag tctcgagtc acttaactag	11520
tgtgtgtatg ccaggcagtt ctctaaatgc ctgtgggtt ttgttgtt tggttgtt	11580
tgttgtttt ttgtttttc atgtctaaag taagaaaattt tatctttgtt tttttttt	11640
tttgtttttt tagatttctt tattttattt tattatatgt gagtacactg tagtgcctt	11700
cagacactcc agaagagggc gtcagatctt gttacggatg gttgtgagcc actatgtggt	11760
tgctgggatt tgaactcagg accttcggaa gaacagtcgg tgctctcaac ccctgagcca	11820
tctctccagc cccctttgtt tttgtttttt gttttgtttt ttgtttttt gttgtttgg	11880
ttttttgtc gttgttgtt tttgtttgtt ttgtttttc gagatagggt ttctctgtgt	11940

[0038]

agccctggct gtcctggAAC tcactctgtA gaccaggCTG gccttgaACT cagaaatccG	12000
cctgcctctG cctcccgAGt actgggatta aaggcatgca ccaccacGCC cgacgaaaAT	12060
gtaccttatt agcactctt tagggctaaa tgagaggTCa tgcacaaaAT gtgtatgtca	12120
gcttgatgca tagcagtcta tgcacaatgc atttcagttA tcattagaaa gaaaagtcat	12180
agaacatctg cttagaaaAG agacctgCTG ctgtgctgtt aggcatTTCC aaatggctct	12240
gtgtgccgat acatccttag ggtgaatggT tagcgtctgg gttaacgctt ttaccccagg	12300
attgctcttG gtcagggata taaggattca gaagatgaga acatttgcct tggcatattG	12360
ataaacacatt ataaaggaca aaggtgaaga aaggaatATC ttAAAAGCTA gtgctggaca	12420
ggcAAAAAG atgatgctAA ctaagcccta ctcaactata cttcacagtG atttcaatca	12480
gataccgctt ccacaaaAGC ttgccagagg aaaggctgag ctgcctgatC agtgtgtc	12540
atttgtctcc cccagatccg agacactaaa gggagaatgg caggtgcggA gaagatggcc	12600
gaatgtctta tcagatccgA caaggAAAAC tggccaaagg tcttgcaact tgctttggag	12660
aaagacaaca gcaagtttag tgaattgtgg attgttGata aaggtggggt gctccaagaa	12720
agaaccctgg accctgctgc gctcccccA gttctccca cttaCTTC catcagaggc	12780
gctgttcaCT tcagatacca aaggctatAT ccctaggata caagcagtgg aaagctgaat	12840
tctgggagga agggaaACTAC atggcatggA attaaccgA ccaggtcaAA gaatctaggG	12900
aaggcttcca gccccaaTTT gttatcagag aaatagcttG agaattctAG acctaaggt	12960
tcaaactgca agacttacct ccctatcaga gcagaggCTG agtgttggg gtgatagctA	13020
tggactggtg ctcttgcCc gaagccatct ggactccgac agagcaagag taaacgaaga	13080
ttttctgtgt ttaagccaaC ctcatttggc ttccggaaAC tcacttcttG cttaaacAG	13140
accttgataa atacctgagt ttctagttc ctttctcacc tagatttcct tagaacataa	13200
attattccag aaactctcta catcgTTGgt cagagatggA atcctgtctc tttagtgtc	13260
tcaggaatga cgccccTgcG ttattggcgt gagttccggA gtggggaggg gctccggatG	13320
caaactgctg agagccccgg gttccacact tggagtgcgc tagttccaga taaaactggA	13380
attcaattgc caagttgagc ttcaaactca gaataatcct tgcagttgtt ttaagccgtc	13440
aaagtgggac tctctagatg gctcagtggA taaggTTcct gccactgatc ctgaagaccc	13500
aaattcaacg tccagggcct acatgataga accaatcccc aaacagtgtc ctcatccctc	13560
ggcacactca ctgtgtcgtg tgtgacacac acagtaaaca aatccatttc aaaaataaaat	13620
aaaatgttaa gaaagtgcAA gaccgtgatt gtaagagctc aacggaaatt tagatgttA	13680

[0039]

gtgttagtgt taggactttt tgggacttcc ccaaccaaaa ccataatcac attgcgcatt	13740
cttttaatcc cagcactcag gaggcagagg caggtggatt tctgagttcg aggccagcct	13800
ggctcacaga gtgagttcca ggacagccag ggctatacag agaaaaccctg cctcgaccac	13860
caccccttc caaaaaaaaaaaa aaaaaaaaaaagat tctaagctgt aagctttat ttgtgtttat	13920
gattgtttgc ttgcctgttt atcacaaagg tttcaaaagg gctgaaagca aggctgatga	13980
ggatgatgga gcggaggcgt ccagcatcca gatttcatt caggaagagc cagagtgtca	14040
aatctcagt cagaatcccg ggcctccttc aggtaccaag catcgttgc tctcatccat	14100
gatgggtgtcc cccagcactt tgcgtccctt tgaaaaaaaaag tctttttaaa ggatgattaa	14160
aaaaagaaag aatttgggg gcaataggaa cttcataatt agaatccctg ctcctgtctt	14220
ccatggcctc tgcgtccctt tcaaccctcc ccctccctc ccctccctc cccctccctc	14280
cagtatgtat gccttcatct gtaccgtgtt cccagaactt cagtgccat gacttctcaa	14340
agcagccttgc ctctctaaag aacacttctg ctcactaagc aatggctttg agaatctggg	14400
ctgacagctg gtttcctcg gctgttttg atgatctgtt cttactttgt tccaagtggc	14460
tttggggatattggccat tcttgctgtc cttttcttg ataaagtttcc cacgattaaag	14520
aaagaattca tggggctggg gagatagatg gttcagcggtt taagagcacc gactgttctt	14580
tcagagatcc cgagttcaat tcctagcaac cacatagtga ctccagcgctc tgggttaatg	14640
tttttacccc atctgtatgc ggctctgggt tactcttctg gtgtgtcaga ggacagcgac	14700
aatgtgtata ttcatataca ttaaataata aataaatctt caaagagaaaa agaaggaagg	14760
aagaagtaac agagagagag agagagagag agagagagag agagagagag agagagagag	14820
agagaacaca ctttggccaa gatccaaacac ctcaaacagg ggcattgttg ctagagtcag	14880
aactcatgtc cactgaatgg cagttgcacc atgattcattt gtagcatgaa cccttcgata	14940
actttgtccc ctctatatta cagaagcgctc ttctataat ttacacagcc cattgaaacc	15000
aagaaattac caactggagc ttgcctgccc tgccaagaaaa gggaaaaata caataatatg	15060
tgcccctact ggtaagttagt ttgctgtcac tcacagaact ctctggcttc gcttttttt	15120
ccccctttgg gggctgtaaa aggaggagtt ttccccgtgg cccatgctgc ccatgggaga	15180
gctgggtctag cagcttaagg aacctggaca gcgataagga gggagataag tgtcttttt	15240
agtttgcttt tggttcttgc tacctgagtg cacgttactt aggaagtagc ttggcacttt	15300
tcagccattt tttaaactgt cattgttagt gcggaggagg gattatttagt ttatgttat	15360
cccagtggtc atagagaagc caaaataagt accattctgg aaaaacagct aacacaggtt	15420

[0040]

atctgttggt tttttttct tttcttttt tttcttttt cttccctact aaaagggtgt	15480
ggaaaaacct ttgtgtcgct tcttatatgt gaacaccatc taaaaaaatt cccatgtgga	15540
caaaaaggga aagtggctt cttcgctaac caaattcctg tctatgagca gcaggcaact	15600
gtgttctcac gatatttga aagacttggg tatgtactac tacaatcaat ctaactgctt	15660
tgatTTTgg tttttgtttt gtttatgttt gtatTTTaaa ttctagcccc tttggctggt	15720
tttggggct ttgttggtc tggtttggg ggctttgtt ggtctggttt tggggcttt	15780
gttgtgtctg gttttgggg ctttgttgc tgTTTCTGA gacagtgtat cacgtagcct	15840
ttagttgtct ccaaccact gttagtgcata ggttggcata gaagagatga tcttcttgc	15900
tctacaagtgc ctgagattac agtgcact ggcattgcctg gctgttctct gatTTTCTT	15960
ctttttttt ttttaagat ttatTTTATTt attataatgtt agtacactgt agtgcTTTC	16020
agacactcca gaagaggcga tcagatctca ttatgggtgg ttgtgagcca ccatgtgggt	16080
gctgggattt gaacttcgga cttcggaaag agcagtcagg tgctcttacc cactgagcca	16140
tctcaccagc cctctctgat ttcaaaagct atgattaaag gaaaatcgcc atggacttaa	16200
cttttagagg tagttcctt gtgcataaac atTTTGGTT taactttacc agaaatgcta	16260
agccctcatg tcatgctctg acagttatg aacttgggtgg ccaaattaa catgtaggcg	16320
atacacaggt catccttaat gatgttatac ttgattggct attactctt tcaaaatcat	16380
ttctcttta atgacttgaa agaataaata cactgtgatc agctataacc tcttgcattt	16440
cctgactccc cggctttgtg tcaggcctgt gagaaagttc aaggtaactac ccagttgtac	16500
tctttggc ttgggctgac ttcttaatt gctgctctga cctagacttc tactttgtct	16560
ccttggcat tcacatcaag gttgatgata agggatttct gtcattcccc aggtacaaca	16620
ttgcgagcat ttctggggca acatctgata gcgtctcagt gcagcacatc attgaagaca	16680
atgatatcat catcctgaca cccagattc ttgtgaacaa tctcaacaac ggagccatcc	16740
cctcgTTGTC tgtcttcaact ctgatgatatt ttgatgagtgc tctaaacact agcaaaaacc	16800
accatcacaa tcagatcatg ttcaagatacc tagaccacaa acttggagag tcacggacc	16860
cactgcctca ggtatttcca atttctaaag aagaaccaca gttttcaga gtcccactta	16920
gttgcTTTT tgttagccaca ttgagcttgc cctcctcggt ggtctcagtc catcggtaca	16980
actcagtgggt caatgttggt tcattcattt gaccaacagt tgtcccttgg tgtccagggt	17040
agatgccctt cacaaaaaaac aaaatctagg ctgcttaagt ctcttgcata agatgacatt	17100
gcatttatataataatctaca cacttgcctc ttgcataactt taaatcttct ctagattact	17160

[0041]

gatattgtac agtatgatga aaattttata taaatagttc tagtactgta attttttaggg	17220
aataaagggtg ggaaattcat acatgtttag tacttatgaa gttttaaaaa atattttga	17280
tccatggttg tatgaattca catttatata acctctggat ttggagggcc agctgtataa	17340
accatgggct tccatggacc ttgtgcattt ttcttaggctc tggacacca atacagaaga	17400
tatagtcctg gctctcatac agttaagttt gcagggagcc aggaacatag tagtcacagc	17460
ttatcatgag gtatgctgca gagacaggtt aagggtgtt tcagaacata agggtaata	17520
aggcatagaa atgaagggaa ctgacagggg cttgccaggt agatagttc tggttctag	17580
taagagggtg ctgtgtgtcc aggggctcag ggaaatggaa gggctgaca tgccccagaa	17640
ccttaaaact ctacagtatac acttgagggt agagtgtgaa gcaggaaaca acagtcaagc	17700
tgattgttat gacagatgac ccagagacac caggaggca gagcgtcagt gggcaagtgg	17760
atggcttagc acagggaaaca agcagcagcc ttctgtatgc atatgagaag agtcacttca	17820
gagtcattct tacatgtgac aagaggagta caaattctcc ttctgtctat cataggagag	17880
gggtgtctt gctgaaagtc aacgatatac aaacaggagg gggctagaga ggtatgaggac	17940
gttttgactc aggcaactgat agatgcaata aagaatgacg gtagtgttac tatcaggggc	18000
cccaagaagc tgtaaaccat gaatttata caattcttt gctccaacaa taacctttt	18060
aggacgtgca gtttaaagga catttagtac aggaccaca gtttggattt ctcgagttac	18120
gttgcttagga agcagatttcc ttaccgttcca gctaatttatt taggtgaatg cttactgaag	18180
gggttatca tactgaatct acacagctt cttgtacacg actcaactgat tggtaaggt	18240
atttgtccag ggcacaaaaa tgcattgtat atgaatgagc ctggaaatggaa ctttttttc	18300
ccattgtat gtttagtaag agactggggg ataaaaaaaaa caggtagcc ctgcctggaa	18360
aggtttctc tctgttctgg atgacacgct agatttattt ccgagcttt ctccaggggg	18420
gtctttgtgc tggagaatgt cagagagcca gtgggtgggt gctccttaca ggtcggtgg	18480
ctgactgcct ccgtcgccgt tggagatgct aagaccgcgg aggaagccat gcaacatatac	18540
tgtaaactct gtgcgcctt ggtgcctcc gtgattgcca cagtcagaga caacgttgca	18600
gaactggAAC aggtcgTTA taagccccAG AAAAGTAAGT ggaggtcAGC agccCACACC	18660
tcgcgacttt gtaaccttct gtcctctg cgtcagagac agtggatgaa gtttgcgt	18720
gtatTTTGTtT ggtaaaagca tagtggttac attgcctatc ttctcccta gtcaacctct	18780
tctccctagc gacgcatttgc tctcaaaggat agccagaaag ggacaaacat ccctacttt	18840
taccaggcgc tgagtgaagg aggcaagtggg aagattcaag cattttgaaa gcctcaatag	18900

[0042]

ctagtggcgg aatcagggtct ctgtgctccg ggccctaggc aggggctatg tggccatctt	18960
gttcttgtat gtatctgatc attgttagtgg catgaccga atcatgacag ttcaaaaggc	19020
cagaacatgt ttttaaaatg agtttcattt gaagatggtt attacttatt aactacctgt	19080
gtaaggcagg aggtaccgtt gttacccacg gctggatctt ggcctgagca ctcgttctgt	19140
gagttgacag caggatcaat ggcagggtca atggcaggat gagcaatggg ggggtggggg	19200
ttgggatggc acaaccctgg ttctttctga gagtcccccg tggagagtgt gaagaaggtg	19260
cctccccacc cacgeccacc ccttagcaac actcaagggt tttctacag tttgagccct	19320
tggagcttag tctacttcaa agtcattttg tgcactttc tccgtctatg caaaccctct	19380
acgagctatt ctgagggtgt gtcccagctc ctgcgcgcct tccttttcc cttattattc	19440
atcttgcggc agcttccccg gagagaatga gtttctcc cctcttttag agatgccttc	19500
ctggcctgca cctgctccc agggctctga tggcggggtt taggagcaca ccttttttc	19560
cttaaggag tgggtgggtt gggagcagg gggagggggg agggagggga tagggggttt	19620
ttggagggga aaccaggaaa ggaataaca tttgaaatgt aaataacgaa aatatctta	19680
aagaaaagaa aagaaaagga aagaaagaaa gaacctgcct tctgtgcagc ataggtagc	19740
tctgtcagc tctctgtcac taaaacagga catgtgacag gcagttctt ttctgcca	19800
agtacacaaa tgtgaacgat aagetcaatg gggcactct tggggctcg gaggtgcgc	19860
ggagaatagg aaatcaggaa aacggggctg gagtatggta tttgccaaa ccagaaggct	19920
gccagacctg ccacagtaga ggcaccagga aagctgactg agacgctggc ttagactaga	19980
ccaggagaga cactagaatc agaagcagtt ccgaggtagc aggettctga ccgcctgctg	20040
tgatttggc cacgtgagct tggagcctgt ggcttaaag gacttacca ggtggagca	20100
gcttcggaa atggctgcat aggacctggg tttccttcag cttaactcaca tgcctttgac	20160
cccagttcc aggaaagtgg catccggac ttcaacacg tttaaatgca tcatactca	20220
gctgatgaag gagacagaga agctagccaa ggatgtctcc gaggaacttg gtaagcctgt	20280
gccaagtccct ggagagagaa atctcatgtt tcctgtccct tccattttaga ggtactcatg	20340
gattgctcgt tagtgccttc agttttgggt gagattatac tcagaggtagc actgacttat	20400
ttattcacac atatttcttt ctgtctctgt atcttcttta tcttttcatt ctttttgcc	20460
atcattttt tctccattcc ttttaaaaaa gatttatttt tatttgatat gtgttagatgt	20520
ttttgtctgc atgtatgtat gtatatacaca tgtatcagat acccggaac tggagttaca	20580
gacagttgtg agctaccaca tctgctggga atcgaaccca tgcctctag aaggtagct	20640

[0043]

ggtgcgcata accactgagg agcccccatt tctctagctg ttttaagac aaggaaaa 20700
tccctgtgtc cctgggtggc ctgaaacttg ctatgaagac aaggctggct ttgaacttgc 20760
aggggtcccc ttgcttcagc ttctgagtc tggtgtctct ggcaagcgcc accatacctg 20820
gctcagatat agactttttt aatcctaggt tgtttaggaa ctttatagga gttcttaat 20880
tctcttttc cttttttttt ttaaatacaa aacacatcca cctggacata catacctgag 20940
aaatactgtc tttaaatcat cttctaaattt tccttttttc cttttttcc cttcttgaga 21000
tagaatctct gtgttcagtg taggctggcc ttgaactggg aactctgecc ctcccttc 21060
tccttcctt cccaaagatgt gcatcatcac tgagctgcca ttagagtgcc attgtccctt 21120
ccaagagcag ttccccccag tggctaacac tctctcaactg tcctcagctc ttgaaagtgt 21180
caccaccccttcc taacctcaca cactgaggac caaccagcc ttggccacat gagcatccag 21240
aaggcactta gacagtagct aaggcacagc actgggggag gagtttgaat aatgaatcca 21300
ctatgggtcc taaagtagta gggtagcaag catgctctt cctcttagagt ttggaaact 21360
ctctgttaagg taaagagtaa agagaccagg tagtcagtttac atggctcacc taggaacaag 21420
ataacatggt ctgactaaag tgggtggatgg acagacggac aggaatagag ttgtatgact 21480
tacttttttgc tttttttttt gtttttaaaa cagtcgtct gtatagctt gactgtcctg 21540
gaactctttt tgctggcctc aaactcacag agatctgcct gcctctgcct ccggaggcat 21600
tcacacttta gaatcttttcc acaccccttc acattgagta tctgtcaata gctgcctcac 21660
ttcttcgttta acttggacgt ttttcattgt gaactgggtg tgggtggcacc atctctactc 21720
ccagcagctg ggagccctgag tctgaggcca gcttaggcta catactgagc tcctgtcctt 21780
ggggcgggagg ctgggaagaa cttgtcaactg tttcttgggtg gtacccgtcc tgtgttctgt 21840
tattgcaaat gtgagggaaag ccatttaaca cacaatgca tttcacttct ttgaaactgt 21900
ctgtgttgtt ctcaagaagc ccaggacaca aaacaataga gcaagcatct ggggctgttc 21960
ccacttcgccc ttccccccccc tacccacacc aatctttttc tgagtctgaa tcgctgtgaa 22020
tcccacagta gaaccaagca gtcaagacat gcacatgcgc acacagatgc ttccggata 22080
actgtgttttgc actccgcctt gtgggtgggtg ctgcaagtgc tgctctgaga tcaggtgttt 22140
gggcttcata gcaacataga gcatgctggg aagggtcctg gtgctccat ttttatataa 22200
ctgtctccga tgaagctttt gagacgtgct actctaattgg tatcttcatt ttgaaaggca 22260
aagtgtgtcc ctccttcctt tccttcctt cttcttcctt taccccttctt ctgcgttctc 22320
tggttatttttgc gaactactttt ggctgtcagc cccttaagcc tgcagagcat agacaccaca 22380

[0044]

gagctaggct tgaattcttg cctcacccac acaaatatgag ctttatgaca ttggggtaa	22440
attagtttc ctttataga agatttattt actaaaaaa aaattatgtg catgtgcatt	22500
tgccggatgg tgggttgcc tccagggtc agaagaggc gctgaatgcc ctggaaactgg	22560
attacaggt cggttggaaagc cacccaatgt gagtgcaggg aactgaactt gggtccctta	22620
caagggccta actattgagc caccacttct gctccttact caatcttct gaatctgttt	22680
cctctttttt ttttttaaag atttatttat ttattatatg taagtacact gtagctaagc	22740
tatcttcaga cactccagaa gagggagtcg gatcttgta cgatgggtt tgaaccacca	22800
tgtggttgct gggacttgaa ctcaggacct ttggagaac acgtcggttt cttatccact	22860
gagccatctc tccagcctgt ttccctttt aaaaaaaaaa ttaaataatg acctcatgaa	22920
attagaaaaat ttcaatgcaa ttatgaagct tgattttggg tcatttagta aatagttatt	22980
ttacacactc ctccccccca ccccccgcgc acgcacacag gcacacacac acacacacac	23040
acacacacac acacacacac acatagctt agacccagtc tacttcagga taaacatctt	23100
tcttataatg aataagaaag aaaatcagag gaccggtgct tgcaaatttt ttatttatct	23160
atttatgttc ttaccctgta ggaaagctt ttcaaattca aaacagagaa ttccggcaccc	23220
agaaaatatga acagtggatt gtcggcgtcc acaaaggctg ctcagtgtt cagatggcag	23280
acaaaagagga ggagagccgg gtctgcaaag cgctcttcgtt gtacacatca catttgcggg	23340
tacattgctg ctctccaggg cttattctca tcaccgcgc tcctggatc tgtactgagg	23400
cagctgagag aacatcagcg tctcaagtct aagagcttag tgaggaactt ttccgaaag	23460
tcatcactaa ctttatttgt tttctgaaac ttatcatcaa gtctccaaaa actggattaa	23520
aggctcagag tctatgccac acctccctcc agcttgcac tgggtaccac catctaactg	23580
agctcaaaaa agtggctcct gtggccatat cctgaagctt tcgtggctt aattttttaa	23640
taaagtctata tattagaatc tcaggggctc tggtaacac agaggaaagg agtaactgta	23700
agagccctca gctctgtttg ctatgtctg ggaactattt aaagacttac tccacaccat	23760
gggattgtgg gatctaaccgc ttaatggact ttcagcatag gtggtaaggg ccatacgat	23820
gcaaggccca tgtacactt aagtatgact tggaaattaa gggaaatgtc aaagctaact	23880
tgctttgtt attgtttctc aagatatgct gtttctcctc tcccaagggtg gagttttata	23940
atccaaagtg aatctacttt taatttcta gctgagccaa aaatagaagc cagttttgg	24000
ttcagaggtt tttattgttag acccactaag ggccattcgc cattaaaccc tcagctgtac	24060
tgtatgagaa agattttctg caaaccagtt ttgtctaaa tacagcgagt tgaacttgag	24120

[0045]

tgttgtgacc atatgcgacc tcagaaaatgt attgagaatc acttttcatt tcaaacagaa	24180
ataacaacgt gcactcatca tcagtgagga tgcacagatg acagacgctc taaattacct	24240
caaaggccttc ttccacgatg tccgagaagc agcattcgat gagaccgagc gagagctac	24300
tcggaggttt gaagggtgagg gagatttctg aagtcaggag tccctgggt ctggtgctt	24360
tttgtggcagt gtgcacatcg tagtttagcat acgttagccat catgttgggt ttaaggtgag	24420
atttgttaggg gctgtgacgg agcatgacct tagcatggct gaaatccccca gcactaaaaa	24480
acgaacctat gctgaaactt tagagccaac caaccgacaa caggagggtt tggcttcaga	24540
gaaatctaatt gcctgtggat ggatctgatg cttgccccac tttcacttg ggaaaatggg	24600
aaacagtggg atttggaaag ggtgcttcct ctaggtggta ggtagtgcta ttctgattaa	24660
ctcagtaatt cagaaggttt aataacaaca gctcgtgtct gatgggtgtca agattgtgct	24720
gtatgtatgt ctttccttcc ttcccttcctt ctttccttcc ttcccttcctt ctttccttcc	24780
ttcccttcctt cttccctccc ttccctccctc cttcccccct ttctttctc ttctttctc	24840
ttctttctc ttctttctc ttctttctc ttctttctc ttctttctc ttctttctc	24900
cttctttctc ttcttccttc tcatttctt ctttttcctt ctttttcctt ctttttcctt	24960
ttcaaaacac agtctgtata gccccggctg tcctgaaact cactttgtac accaggctgg	25020
cctcgaactc agaaaatctgc ctgcctctgc ctccgtgatg ctgggattaa aggctgtgc	25080
caccatgccc agtttgtgca catatatgtg catatgtta ttataaattt tactgataca	25140
ggagatggca tagcacaaaaa cacacaaata ataaacacgg agttcatgtt ccacagaatg	25200
cctttggagg tctttcagt accttgtgt ccagagccaa ccagagacag caattaccca	25260
atatggagtt ctgaaatgaa agtcagttt atttcctgtt aatggcagaa ataagaacaa	25320
aacgaaacag cagaagcatt ttggaagctt gcttgggtct cagtgatggg agcaacattt	25380
ttctgagcca gataatagtt ttccaaacac gggtgggaca tttctgcatt tttacgtgat	25440
gcataaaacag tagctaaatt taatccccat tatatactta gcaacttaca aagtctagcc	25500
agacaataaa ggtatgaagca agtgcatact tcatttccat ggtatggta cttctaggat	25560
caccaatctc caaccatcac catgttgctg aacttgtta aaattgagca gtaacacaca	25620
ctgacatttc taccattcat acactacagg taagtacaca ctcaagagcg tagataatag	25680
taaaactgtaa taaaatgagt taggaaatta ataagcgtgg ctatggta cattttttt	25740
tagtcattga gctgcaagca taaagagttg aaattttaat aatagttata tttaaaaacca	25800
ggtccacaag tctgaagaac ttaataactg accataatct ggtttgatct gttctatct	25860

[0046]

agtacaccac cagtgtgtgt gtgcgtgtgt gctcctatgc atacttatac attaaaaaaa	25920
aaaaagatat cctatgcttc aatttttaac ataaaataac cttctgacag ctgggtggtg	25980
gtgggtggc atgtcttaa ttgcagca caggaggcag gggcaggtgg gtctctgggt	26040
tcaaggccag tctggtttac agagccagtt ctaggacagc cagggctaca cagagaaacc	26100
ttgttcaag acaaaacgaa acaaaacaac cacaataaa aaatatatct ttttgatgtt	26160
tccaaatcag caggtgtata taactctta acttaatag taacagtgtta ttacactcag	26220
tttggtagcc tgggatccat tgagctgttt ctcactaagc agtgtttgg ttgttggttt	26280
ttttttttt tttttttttt ttttgtattt agttcatagt ttcaacactg attgtccttg	26340
gaatcttctt cagagttttt tttttttttt ttttttaag atttattttt ttattatttt	26400
atthaagtac acttagtgc acttcagaca caccagaaga ggggtcaga tctcattacg	26460
gatgttagtg agccaccatg tgggtgctgg gatttgaact ctggaccccttc ggaagaacag	26520
tcggtgctct taaccactga gccatctc cagccccaga gtttctaaa tagaactatg	26580
agtcaattcc tatctgtgga ttgctgtatc aaagaacatg tgagtttgc attgctgcgc	26640
tgctttctta aaggggattc ctgatgaaac gagtgtttac tgctctgate tctggtaac	26700
agtggaaagg ttaaccgaaa tagaaggcca ctgtttgttc taaagcttta acattttaa	26760
gcctttgca aaatgctctc tatttgcaaaa aaaacttagag gaatttagaaa aagttccag	26820
ggatcccagc aatgagaatc ctaaactaag agacctctac ttggctttac aagaagagta	26880
ccacttaaag ccagagacca agaccattct cttcgtgaag accagagcac tcgtggatgt	26940
aagtgtgtgt gtttacagat tagcttagt ttattgaaaa ggttgcgggt tcttcactgc	27000
cttataatca agtatccata catgtgtgga cctgttctga tgatttggttc ttacaccaat	27060
tgtcattgtt tgtattgacc cacagttata agtctggtc ctatagagga agccctgcat	27120
cctttttaaa aattttaaaat ttccacttcc agtcatcctg taggtttga ttaatgacta	27180
atgtgtctta tatacctcac agttatctt atatcatctt ttaaaaataa ttactcaga	27240
ttttaaaaac cagttttaaa attggcaat gggctggaga tacagctaa tggtcaaattg	27300
cttggcactc atgcactgact ttaatccccca gttctggaaa aagatagata tctctctgtt	27360
tatgtagaat gccttgagtc tggccacagc gcctccctct gtttatgttag aatgcctgca	27420
ttgtttctgc tgagtagtag attaccata gagccagagg cagaaaaagt caagctttat	27480
tattttatga gatccgtgga tcaggatctg gaaaggactg gatactttag cctcaaggc	27540
tcctgaggcc acagtcagct cggcactcaa ggctgaccc tcggctcctt ttgcaggttg	27600

[0047]

ttggcaggct tgtgaagatg agcctccaac atggcagctg cccctgccta cagttagatg	27660
agagactgag gagaagaggg cctagtagac agacactgcc attttataaa gtccatcttgc	27720
gacctgtatgt cccaccacat ctcccatatt tcagagataa actacagatt atttttagaa	27780
tataggatgt agaagtcatt aagggtcgct tgtcatgtga tcttgctgt cttctttgt	27840
taatgaatgt ggggtttac catgtcggt tcgtgcccac agagtccagg aagggggcat	27900
gacatgcctt ggaactggag ttaacagaca gttgtaagtt gccatgtagg tgctggaaat	27960
tgaactcagg tcctctggaa gaacaaccag tgctcttaac caccgagcca tctctccagc	28020
cccccggct gtgtttattt agcattttgt catttttagt atagagggtcc tgcatcattt	28080
ttgttagatt catacctagg tattaatttt agtgttgtca ttccgaaatt gtactttcaa	28140
atatttctca ctgtgggcta ggaagacatc tcagtaaagt gtctaaagta caggcatcag	28200
gacctggctt ccagcaacctt ggtaaaaaaag ccgagtacag tagagtactc ttgtatccc	28260
agccctgggg acagagataa gcacaaccct aactggcaat gcccagggtcc cagggagtt	28320
ctcattactc agtcttaggc agaacgaagg tgggtggctg ttaagaaaatg atacctagg	28380
ctggtagat ggctcagtgg gtaagagcac ctgactgctc ttccgaaggt ccagaggta	28440
aatcccagca accacatggt ggctcacaac catccgtaac gagatctgac tccctttct	28500
ggtgtgtctg aagacagcta cagtgactt acatataata aataaataaaa tctttaaaaaa	28560
aaaaaaaaaaaa aaaaaagaaaa tgatacctga gttgacactc cacatgcatt tacacacaca	28620
cacacacaca cacatgcgtg cgtggacata ctcccccca acacagtcag ccatgtacac	28680
ctccacacaa cacacagtcc ttccaattgc agctgtctgc tgatatttac tgtgttaatta	28740
atttacatgg attgatcttt caccttaaag cttgtctaaa tttcaatttac tctatgtctg	28800
aagcttgtct tttaatcac taaaatatc tcctacatttta agccataatg aggcagagtt	28860
ctatatact agcatcaatt gttttggat atttaggatt tgccagtctg aaatccattt	28920
ttatcttag ttgtatttctc ttttgcata tacatccatt atatcaaatt gatgtgaggt	28980
ttaaagtttca aagtggtgt ctaactggcc gttgctttc acttttaggc tctgaagaaa	29040
tggattgaag aaaatcctgc actaagctt ctaaaggctg gcatactgac tggcgtggc	29100
agaacaaacc gggcaacagg tatttatgtc tattgaatta gatttagtat actatgtata	29160
taaaaatgtat aaacactaca ttgttttagt gtttctatca gtcagagctc aaccagagaa	29220
ataaaagctac tagattatgc atatgtatgt ggtatatatg taagtagtta tgcttatttgc	29280
tttgggttttttattttagtta ctttagagata gggtttctct gtgttaaccct tgctctcctg	29340

[0048]

gaactcaact	tgtggaccag	gctggcctt	aattcagaaa	tccgcctgcc	tctgcctccc	29400
gagtgctgg	attaaagggt	tgcgccacca	ctgcctggcc	tatactgtta	ttctttaccc	29460
agtagatttt	ttttccccat	ctactgcctc	tttaatagtt	ttaaaaaaaac	agtccaggca	29520
atcctgaact	ctagctagtg	tggcttaggg	aggaaggta	tcatttccca	taagaaccct	29580
atgtggctag	ctctcatcac	agctacgtcc	caagtcata	ctcacgactg	tatgacactgc	29640
cctcgctgtt	cttcctgcca	gtgtgttta	cactaaacaa	gtctccaccc	cttctctc	29700
cgtcctcagg	cattgctt	gtactttcc	attgtggaat	ttcccgatct	cataaaacata	29760
gaatggactc	aagtgtgaa	tgtgtggtt	cgagtcta	actaccctaa	tgtggctgga	29820
ttttcaaagt	tctttgccat	ctctccaaca	tgaatccaac	ttgatttca	agctttgcta	29880
ctgacatata	aatcgagcct	tgaataat	tttgtgtgct	catccatgca	tgcattggatc	29940
catggatcca	atcatgtgtc	caaccactca	tccaccatc	cgtgcatgca	tccattttc	30000
cgtcatgcat	ttagacccta	ctcagctcct	gcttctgtga	agaagcagcc	atccctgtca	30060
tctaaca	cccccc	cccccc	acgttccat	tttacagatc	tcacccact	30120
tcctccacaa	tggcttcctg	ctcatcatcc	ttatagataa	agatggaatc	tttaagcg	30180
atatttctac	ctgctcagcc	ataaccata	attgctgacc	gagtgttgg	tggatgaatg	30240
aattggtag	gatgattctg	ctattgtgt	tttctggatg	attctttctt	gttttatagc	30300
taacctgg	aaaaagggtgg	actttacaa	aaagccacag	gttgcttgg	gtttggacat	30360
tttcagattc	ccttatctgt	agcatttta	cttcctactt	tgagacacat	gttgtaatgt	30420
ttatgcctt	ctatctcat	ctgtcaa	atgaaataaa	tagtgtccc	cagtcata	30480
gttaacgaga	atggtaaaac	ctgagcttt	ttttttttt	ttttttttt	tgtgaaaatg	30540
actttggcac	tttttagatgg	ttcaaaatta	gtagccagtt	tatgagttag	ttgtacagt	30600
acctcttat	ccaacacagg	aatgacgctc	ccggcacaga	agtgtgtgct	ggaggcattc	30660
agagccagcg	gagataacaa	tattctgatt	gtacac	tcgctgtat	aggcattgac	30720
attgctgagt	gcaatctcg	cattcttat	gagta	ctgg	gcaacgtcat	30780
caaaccagag	gtgagagcgg	ctgatgtcat	tccgc	cccc	tctc	30840
tcagctgtac	catgtgattt	acagcac	tgactctgg	actcgaaatc	taaaagctg	30900
ctgccttgg	caggattgg	tgg	tttaccata	atactccatt	gcaactctcc	30960
acaatgg	tgcatttta	ccc	aatggcatag	tcgtgaaaat	atcatatcca	31020
ctaggccaga	ggcttgcca	gtcg	agac	tttga	tgggtgtgg	31080

[0049]

ctgtactcca gagtctggtc ccacctgaac cagagtctga cttecttcc ctttctgtt	31140
tccccaagaa cagccccac attcccttc cggaataacg tctctgtgcc tgtcactcat	31200
cagtcacatc cattttcgt cctcctccac cgcttactgt gcgggtcagc cagccagact	31260
ccgcttctg ctcgtccagt ttctcagata ctgtcgctc acatgttagg tcctatctc	31320
gtctctgcca cacacaacct aattttcta cctagaacaa gcactcctt aaatgcccac	31380
taccgttat atctgtctc gcaagagcat gacaattgca ttcccttctc cgcattgcag	31440
aagggtcagg tgcgcgtgca cggtgccact gctgcggct catgccagat tatctgtaaa	31500
ttagtgttc tggcagtgc gagcaatcag actatgccat tggagacccc atgaaaactg	31560
ccagagatgg cttatctgtg tgctgagcac actggctaga acctgcattt gagtctactc	31620
ttcggttcag cttccctaga aagtaggatg cagtgaatca aagttgaact cgagaaatac	31680
tcctcacatc tcttccagt aacctcagag tttgacattt acacacaaag aaaacgtttt	31740
ctgcaggccg aggaagagca cgagatagca agtgcttcct cctgaccagg agcgctgacg	31800
tgattgaaaa agaaaaggcg aacatgatca aggaaaaaat aatgaatgaa tccatcttaa	31860
gactgcagac atggatgaa atgaaattt gaaagacggt aagtctctt ttctgtgcta	31920
ctcttatgga atctgactag aaataacaaa tgaccatggt tggcctgag tgtgtgtgt	31980
tgtgtgtgtg tggatgtgt ttgtggccat gtgcatttat ttatcttgcgtt gtcgtatgtt	32040
tggccattca aataacctt ctgttcgcat gtaggttcac cgcatacagg tgaatgaaaa	32100
actcctcaga gacagtcagc acaaaccaca acctgttcct gacaaagaaaa acaagaaact	32160
gctgtgtgga aagtgcaga atttgcgtg ctacacagct gacattcgag tggttgaggt	32220
gagtggccct ggtgatttag caccggtaa atcttaccat cttccggaga aatggttgta	32280
gcaagaacac tatgttgtgg ggttcgagt gttgaccatg gtccgttatt aagaaataaa	32340
atcctgctag gtgggttgtt cacacgcctt taatccagt acttgggagg cagaggcagg	32400
cggatttctg agttcgaggc cagcctggc tacagggtga gttccaggac agccaggcgt	32460
acacagagaa accctgtctt ggaaaaacca aaaaaaaaaa aaaaaaaaaaag aaataaaaatc	32520
ctgcttctat gtgggaacca gaaaggctga tggatattaa gtccaaaaca gaaaatggtg	32580
cttaacggcg agaagaggag ggggtctaa ttgttagctc cccagacagt caggcaggat	32640
ggataagggtt tcccggttcca ctgcacagca gggtgaatac tgcttatagt ttctgattca	32700
ttacaactct tacaaagaat tagacgagag gaattcatag cttagacat aaagagatga	32760
aaactgtcca ggcagaaggg aatgctaatt actctggcga gatcatttgcata tacttagaaa	32820

[0050]

ttatcacact gcacacccta agtgaggaca actgtgtgct ttgaaagaca gtctcactca	32880
gaccaggctg gcttcaactt gagattttc tgtgactcag cctccccagt gcagggactc	32940
taggcattgca ccaccactct ctccaaagag atagttttc ccagtgcagg gatagaaaat	33000
gaaggctctg ctagatacag tggatgtcc ttggtagtt ccagggagga ggaagggcta	33060
ggcataaaaaa tctgtcattt atttcttagt tttaacaaat gtcaactgc attcaaaatg	33120
gaactgggct aaaggcattt gcaaatttc tgaggcatct ctgtaacttt actgtatgtc	33180
aaagattatg ccaaagaaaat gttaaggctc tgatttgaa gtgtacatgg ttctagtata	33240
aacctgccag caaatgaatg gtaaagtggg aaaatactat gaatatgaaa ttataaagat	33300
gctttgtta tggctacata caacatgagc agtgatatct ttgtcatgac caatgtgggt	33360
ccacccttcc taaagggaa aaaaggctaa tatataaaaaa tgacatattc tgctagtgaa	33420
ttctctttc ctgtttgtt ttctaaactt ctttatggc acagagaatg ctttataat	33480
gaaaacaaaaa cacctcattt taaaaaat aacacttgc ggttagctt ctacttttc	33540
accccttaaa cttttttt tttttttga gacaggatct ctctctatag cactgggtat	33600
cttggaaactc attatatggc gatcccttg tccctgcctc ccaaacgctg ggacgtaaag	33660
gcatgtacca ttacacaagg tcttcttaaa acttttaact aaggcaaaaa acctccagag	33720
acgaatcttgc cagtcattt tcctgttacc gatgggggg gcagatggct gtgctagcta	33780
ggggaggggt acagtccttta ttatgagtga catccacttt ctgagtttgc ttcttttagat	33840
gcagaaggc ctttcagctc caaattcaag gcttctcctt cccagtggcc tggagaacga	33900
gatgcttggc ctgcgttgc gtctgttaggg tacactctt ttttttaat tggatatttt	33960
ctttatattac ataaagaaca ctttcagttc ccctacactg gggcatctaa gccttcata	34020
gaccaaggac ctctcttccc attgatgcat gacaaggcca tcctctgca cgcacgcagc	34080
tggagccatg tgtactcctt tgtggatggc ttagtcgtg ggagctttt gggactgg	34140
tggttgatgt tgtttttctc cctgtgggt tccttcattt gttaggtact ctcttaagtc	34200
aagtctaagt ggggtctgtc gacagcatgg ctccctgagcc tggcacaca cataccctgt	34260
gaccctggg tgcaccaggc cctgtgtttt ggtgccttcc tggcctctgg tgaacttgc	34320
ctttgtatgt gaactccttctt ttgcttcattt gttggaaagc tgggttttctt ctttcctc	34380
gtgccagacg cccagggaaat gggccttaat cggcctgggg aagactgtct atatagttt	34440
tttttcttcc aacttgcataa ataaatggc tcccactcat tcctgacttt tagctactga	34500
gtggcttcta agtcattttc agacccgttt ctaacattgt gcgctccatc tcttcctc	34560

[0051]

agacgtccca ctacactgtc cttggagacg ctttaagga gcgcittgtg tgtaagccac	34620
accctaaacc aaagatctat gacaatttg agaagaaagc aaagatattc tgcgccaaac	34680
agaactgtag ccacgactgg ggaattttg tgagatacaa gacggtcgag attccagtc	34740
taaaaattga aagttcgtc gtggaagata ttgtgagcgg agttcagaac cggcactcaa	34800
agtggaagga ctttcattt gaaaggatac agttcgatcc tgcagaaatg tccgtatgac	34860
ctcaggcttc tccgtctcgt gccgcaggga gccgtgcctt aagcatggag ttgatgagcc	34920
aatgcittct tacccaagct tgcacaatcc tttcttacac aagcctgcac tgtgttgaat	34980
gccagataac ctgactgggt ggttcaagc tggtgctgtc cacacaaagc acacacgcct	35040
gaactgcggc gccgaatagt ttcttcacca ataactcata gcgtagccct tggccatgg	35100
ggggaggggt taaacttgc cctttacac tttcagaac tgcccacag ggaacgtgca	35160
gccactcggt acaccgagac gcatgatggc tggcgtgctg gaagggttcc cgttctgt	35220
ctgctcgatc tgctgttaagc tgccttgcc cttaatgaca gtgccctaa gaacagtgac	35280
ttagttctt ttcagggcac cagactgact gccagatccc ttctgtccct tctgtccctt	35340
gcactgattc cttccggat ttgaccctgc caccctgtca ccctctgcag agtctctgg	35400
tttctgtctc ttccttggtt tcttgctga ctcaaattt gtagttgcaa gttcagtt	35460
gcacacatat atatttaaaa tgacatataa tttaaaatgt aaaagactat agttgacagc	35520
tatgcattact gagatggtat ttctgttctg ttcattacta tacatcttac cttgtctc	35580
atctgttctt ttaacttggg ccatttcccg tctttgaata gacatctcaa accctgtctg	35640
tatgtctgtc tgttccac ctgttgaga cagggctct ctgttagacca gaaactccat	35700
atgttagacta tgctggcctt gaactcacag atccccctgc ctctcaagtg ttgaaattaa	35760
aatctttcac catgcctggc tctagctatt ttcaataaag gctcatgtt aaagttgaa	35820
ctacttccaa ttcattccct gacgtggctt gttgttgg tttactttt gagaactgt	35880
tcctctctgt agccctggct gttagacca ggctgcctt ggtcacagag atctgc	35940
ttctgcctcc ggagcactga gattgaaggc ctgcatcacc atgcctggct tgcccttct	36000
tcttaaacat tatatattca aatggcattt ccgtttct tctcaagggtg tgccagtgt	36060
tcagagagct tagttgggg ttcttcagat caagagacaa gtgtctgagc gctgttactg	36120
ccaaacagagc aaagtactct tcagttcagg gaaggaacag tgctggttt gtaggcagta	36180
cagtggttt aacacccccc tagaacttac ttgttaattca tcagttgttag accatcaatg	36240
gcctaaacca aactgcagag atcatctgac cacataactc ccctccagg acatttacat	36300

[0052]

ttgaagacta tcccaagccc acccagagca cagtgggta cccaaactcc ccaggtcaac	36360
cctggaggtc aacagtatga catggatag cacaccatt ctcacagatg cctagagaaa	36420
ttacccagca acataactct ttggggaaaa aacacctata gggattaggc ttttaattga	36480
tagaataggt agaaaaaaaag atatgtagta gttcttgata gtggttactg gtaaaattct	36540
tagtgcaata aaatgaattt gccgagagct gactttctt ttttcttgt tttttgaga	36600
cagggtttct ctgtatactt ttggctgtcc tggaatgcac tctgtatgtcc aggctggcct	36660
tcgaactcag aaatccgcct tcctctgcct cccaagtgtt gggattaaag gcgtgcgc	36720
ccacgcctgg ctgagagctg actttcattt atgtctttt gtctatgttgc ctttctttg	36780
ctgctacagt ttaagaactc tacagcttgt ataagatacc tactggaaat tatttgagaa	36840
aaaaaaacttgg taaacattac aataattttaa ttaattttaaa atttatgtat tttatgtata	36900
tgggtgtttt tttctgcaag tctgtgtgca cattagaaga gggcatttggaa tcctcttat	36960
tgttatagtt ttatgctgct gctgtttttt ctgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtat	37020
aattgaactc aggacctctg gaagagcagt cagtgcctt aactgcttagt ctatctcc	37080
agtcctggca atgataaattc agttgaagtg aaatagtcct cccccccctt tttttttttt	37140
gc当地atgggg aaaagcagac taaatctgag accaaatgaa gttttgagtt gtacactgac	37200
ttaagccact gc当地agcata ccctggaaatg gagcaaacc tgggttacta agtactgaat	37260
gaatacaaca ggaagggtttt gagagatggg aaaatgcttgc tcttggact tccctgatgg	37320
aagttgc当地tcc tggactctcc catgagcaca tcaccagtc ccactagagt cctcacaggt	37380
tgccatccat gtgtcctttt tgaggctgag atacaacttgc ttctgcaacc acagaccc	37440
ctgtttgtg gtcagtttgc gtatcatagc attttcatcc tgacctggag cttcagtc	37500
aaggcctcat tgtgc当地ttaa ggacgctgga ctccctgactc ctatactttaa aacagacttgc	37560
gtatcaaa acaagtcaac cagatgccag tatttctgca tgcatgtctt gtgggatgg	37620
gttgc当地tggc cccctgacag atgcactgag tggccaggaa gactttgttcc ccccttcc	37680
ttttaacagc ccacgggtca ctgtgttgc tccatcatat taacatcaac ttgaaccagg	37740
gttgc当地tggaa acacttc当地tgc tcattggacc ttgcttaattt gcatcctgtt aaaaaccacc	37800
aacaaatatac aactagacag gt当地aatcca agtgaactgt acactcctgg atcatgccag	37860
taactgtttt aataatacac cataaaatatac aactacgact tcattttaca aatctgtgtt	37920
taataaaacag gtacaggctt gttgggtgca aactttttaaa actccttaata aaaaatgccag	37980
ctatgattat ctttgc当地tgc g	38001

[0053]

<210> 12
 <211> 3435
 <212> DNA
 <213> 褐家鼠

<220>
 <221> CDS
 <222> (370)..(1815)

<400> 12
 cgttttagt gtcagccatc ccaattgcct gttccttctc tgtgggagtg gtgtctagac 60
 agtccaggca gggatgcta ggcaggtgctg tttgggtgc ctcagatcgc aacttgactc 120
 cataacggtg accaaagaca aaagaaggaa accagattaa aaagaaccgg acacagaccc 180
 ctgcagaatc tggagcggcc gtgggtgggg gcggggctac gacggggcgg actcggggc 240
 gtgggaggc gggccgggg cggggccgg agccggctgc gttgcggc cctgcggc 300
 cggtaaggc gcagcggcgg cgagtggcta ttgcaagcgt ttggataatg tgagacctgg 360
 gatgcaggg atg tcg act atc tgc ccc cca cca tct cct gct gtt gcc aag 411
 Met Ser Thr Ile Cys Pro Pro Pro Ser Pro Ala Val Ala Lys
 1 5 10
 aca gag att gct tta agt ggt gaa tca ccc ttg ttg gcg gct acc ttt 459
 Thr Glu Ile Ala Leu Ser Gly Glu Ser Pro Leu Leu Ala Ala Thr Phe
 15 20 25 30
 gct tac tgg gat aat att ctt ggt cct aga gta agg cac att tgg gct 507
 Ala Tyr Trp Asp Asn Ile Leu Gly Pro Arg Val Arg His Ile Trp Ala
 35 40 45
 cca aag aca gac caa gta ctc ctc agt gat gga gaa atc act ttt ctt 555
 Pro Lys Thr Asp Gln Val Leu Leu Ser Asp Gly Glu Ile Thr Phe Leu
 50 55 60
 gcc aac cac act ctg aat gga gaa att ctt cgg aat gcg gag agt ggg 603
 Ala Asn His Thr Leu Asn Gly Glu Ile Leu Arg Asn Ala Glu Ser Gly
 65 70 75
 gca ata gat gta aag ttt ttt gtc tta tct gaa aag ggc gtc att att 651
 Ala Ile Asp Val Lys Phe Phe Val Leu Ser Glu Lys Gly Val Ile Ile
 80 85 90
 gtt tca tta atc ttc gac ggg aac tgg aac gga gat cgg agc act tac 699
 Val Ser Leu Ile Phe Asp Gly Asn Trp Asn Gly Asp Arg Ser Thr Tyr
 95 100 105 110
 gga cta tca att ata ctg ccg cag acg gag ctg agt ttc tac ctc cca 747
 Gly Leu Ser Ile Ile Leu Pro Gln Thr Glu Leu Ser Phe Tyr Leu Pro
 115 120 125
 ctg cac aga gtg tgt gtt gac agg cta acg cac atc att cga aaa gga 795
 Leu His Arg Val Cys Val Asp Arg Leu Thr His Ile Ile Arg Lys Gly

[0054]

130	135	140	
agg ata tgg atg cac aag gaa aga caa gaa aat gtc cag aaa att gtc Arg Ile Trp Met His Lys Glu Arg Gln Glu Asn Val Gln Lys Ile Val 145 150 155			843
ttg gaa ggc acc gag agg atg gaa gat cag ggt cag agt atc atc cct Leu Glu Gly Thr Glu Arg Met Glu Asp Gln Gly Gln Ser Ile Ile Pro 160 165 170			891
atg ctt act ggg gag gtc atc cct gtg atg gag ctg ctt gcg tct atg Met Leu Thr Gly Glu Val Ile Pro Val Met Glu Leu Leu Ala Ser Met 175 180 185 190			939
aga tca cac agt gtt cct gaa gac ctc gat ata gct gat aca gta ctc Arg Ser His Ser Val Pro Glu Asp Leu Asp Ile Ala Asp Thr Val Leu 195 200 205			987
aat gat gat gac att ggt gac agc tgt cat gaa ggc ttt ctt ctc aat Asn Asp Asp Asp Ile Gly Asp Ser Cys His Glu Gly Phe Leu Leu Asn 210 215 220			1035
gcc atc agc tca cat ctg cag acc tgc ggc tgt tct gtg gtg gta ggc Ala Ile Ser Ser His Leu Gln Thr Cys Gly Cys Ser Val Val Val Gly 225 230 235			1083
agc agt gca gag aaa gta aat aag ata gta aga aca ctg tgc ctt ttt Ser Ser Ala Glu Lys Val Asn Lys Ile Val Arg Thr Leu Cys Leu Phe 240 245 250			1131
ctg aca cca gca gag agg aag tgc tcc agg ctg tgt gaa gcc gaa tcg Leu Thr Pro Ala Glu Arg Lys Cys Ser Arg Leu Cys Glu Ala Glu Ser 255 260 265 270			1179
tcc ttt aaa tac gaa tct gga ctc ttt gta caa ggc ttg cta aag gat Ser Phe Lys Tyr Glu Ser Gly Leu Phe Val Gln Gly Leu Leu Lys Asp 275 280 285			1227
gcg act ggc agt ttt gta cta cct ttc cgg caa gtt atg tat gcc cct Ala Thr Gly Ser Phe Val Leu Pro Phe Arg Gln Val Met Tyr Ala Pro 290 295 300			1275
tat ccc acc aca cac atc gat gtg gat gtc aac act gtc aag cag atg Tyr Pro Thr Thr His Ile Asp Val Asp Val Asn Thr Val Lys Gln Met 305 310 315			1323
cca ccg tgt cat gaa cat att tat aat caa cgc aga tac atg agg tca Pro Pro Cys His Glu His Ile Tyr Asn Gln Arg Arg Tyr Met Arg Ser 320 325 330			1371
gag ctg aca gcc ttc tgg agg gca act tca gaa gag gac atg gct cag Glu Leu Thr Ala Phe Trp Arg Ala Thr Ser Glu Glu Asp Met Ala Gln 335 340 345 350			1419
gac acc atc atc tac aca gat gag agc ttc act cct gat ttg aat att Asp Thr Ile Ile Tyr Thr Asp Glu Ser Phe Thr Pro Asp Leu Asn Ile 355 360 365			1467

[0055]

ttc caa gat gtc tta cac aga gac act cta gtg aaa gcc ttt ctg gat Phe Gln Asp Val Leu His Arg Asp Thr Leu Val Lys Ala Phe Leu Asp 370 375 380	1515
cag gtc ttc cat ttg aag cct ggc ctg tct ctc agg agt act ttc ctt Gln Val Phe His Leu Lys Pro Gly Leu Ser Leu Arg Ser Thr Phe Leu 385 390 395	1563
gca cag ttc ctc ctc att ctt cac aga aaa gcc ttg aca cta atc aag Ala Gln Phe Leu Leu Ile Leu His Arg Lys Ala Leu Thr Leu Ile Lys 400 405 410	1611
tac ata gag gat gac acg cag aag ggg aaa aag ccc ttt aag tct ctt Tyr Ile Glu Asp Asp Thr Gln Lys Gly Lys Lys Pro Phe Lys Ser Leu 415 420 425 430	1659
cgg aac ctg aag ata gat ctt gat tta aca gca gag ggc gac ctt aac Arg Asn Leu Lys Ile Asp Leu Asp Leu Thr Ala Glu Gly Asp Leu Asn 435 440 445	1707
ata ata atg gct cta gct gag aaa att aag cca ggc cta cac tct ttc Ile Ile Met Ala Leu Ala Glu Lys Ile Lys Pro Gly Leu His Ser Phe 450 455 460	1755
atc ttc ggg aga cct ttc tac act agt gtc caa gaa cgt gat gtt cta Ile Phe Gly Arg Pro Phe Tyr Thr Ser Val Gln Glu Arg Asp Val Leu 465 470 475	1803
atg act ttt taa acatgtgggt tgctccgtgt gtctcatgac agtcacactt Met Thr Phe 480	1855
gctgttacag tgtctcagcg cttggacac atccttcctc cagggcctg ccgcaggaca	1915
cgttacacta cacttgcag tagaggtctg taccagatgt caggtacatc gttgttagtga	1975
atgtctcttt tcctagacta gatgtaccct cgttagggact tatgtttaca accctcctaa	2035
gtactagtgc tgtcttgtaa ggatacgaat gaagggatgt aaacttcacc acaactgctg	2095
gttggttttg ttgttttgt ttttgaac ttataattca tggtttacat gcatcacact	2155
gaaaccctag ttagctttt acaggttaagc tgtgagttga ctgectgtcc ctgtgttctc	2215
tggcctgtac gatctgtggc gttaggatc actttgcaa caactaaaaa ctaaagcact	2275
ttgtttgcag ttctacagaa agcaacttag tctgtctgca gattcggttt taaaagaaga	2335
catgagaaag cggagttta ggtgaagtca gttgtggat ctctctttt agacttagtc	2395
ctttagatgt ggtctgtata gacatgccca accatcatgc atggcactg aatatcgtga	2455
actgtggat gctttttgtt ggttattgt acttctgtca aagaaagtgg cattgggttt	2515
tataattgtt gccaagtttt aaggttaatt ttcattattt ttgagccaaa taaaaatgtg	2575
cacctcctgt gcctttccca atcttggaaa atataattc ttggcagaag gtcagattc	2635

[0056]

aggcccagt cacttcgtc tgacttcct ttgcacagtc cgccatggc ctggctt	2695
agttcttgc aactatgcca gagagtacat tcgctgataa aatttctt gcagagcagg	2755
agagcttctt gcctcttcc tttcatttct gcctggactt tgggttctc cacgttccct	2815
gcatcctaag gacagcagga gaactctgac cccagtgcta tttctctagg tgctatttg	2875
gcaaactcaa gcggccggtc tctgtccctg taacgttgc acttgctgg ctgtgaagta	2935
ctgactggta aagctccgtc ctacagcagt gtagggata cacaacaca agtaagtgtt	2995
ttatTTaaaa ctgtggactt agcataaaaaa gggagactat atttatttt tacaaaagg	3055
ataaaaaatgg aacccttcc tcacccacca gatTTgtca gaaaaaaaca ttctattctg	3115
aaaggcaca gtggTTTga catgacacat cagaacaacg cacactgtcc atgatggc	3175
atgaactcca agtcactcca tcatggtaaa tggtagatc cctcTTctta gtgtgccaca	3235
ccattgcttc ccacagtaga atcttattta agtgctaagt gttgtcttg ctggTTact	3295
ctgtgtttt agagaatgta agttgtatag tgaataagtt attgaagcat gtgtaaacac	3355
tgttatacat ctttctct agatgggaa tttggaataa aatacTTta aaattcaaaa	3415
aaaaaaaaaaaa aaaaaaaaaaaa	3435

<210> 13

<211> 36

<212> DNA

<213> 智人

<400> 13

ggggccgggg ccggggccgg ggccggggcc ggggcc

36

<210> 14

<400> 14

000

<210> 15

<211> 22

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 引物

<400> 15

tgtgacagtt ggaatgcagt ga

22

<210> 16

<211> 25

<212> DNA

[0057]

<213> 人工序列

<220>

<223> 引物

<400> 16

gccacttaaa gcaatctctg tcttg

25

<210> 17

<211> 21

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 探针

<400> 17

tcgactctt gcccaccgccc a

21

<210> 18

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 引物

<400> 18

gggtcttagca agagcagggt

20

<210> 19

<211> 21

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 引物

<400> 19

gtcttggcaa cagctggaga t

21

<210> 20

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 探针

<400> 20

tgatgtcgac tctttgcaca ccgc

24

<210> 21

[0058]

<211> 22
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 引物

<400> 21
 tcctgtatg gaactgcttt ca 22

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

<220>
 <223> 引物

<400> 22
 ggtatctgct tcatccagct tt 22

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

<220>
 <223> 探针

<400> 23
 ccccgcccccc ggcccc 16

<210> 24
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 引物

<400> 24
 caagccacccg tctcactcaa 20

<210> 25
 <211> 28
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 引物

<400> 25
 gtagtgctgt ctactccaga gagttacc 28

[0059]

<210> 26

<211> 28

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 探针

<400> 26

gtagtgcgtt ctactccaga gagttacc

28

<210> 27

<400> 27

000

<210> 28

<400> 28

000

<210> 29

<400> 29

000

<210> 30

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 30

agcggggacac cgttagttac

20

<210> 31

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 31

gtgggcggaa cttgtcgctg

20

<210> 32

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

[0060]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 32

gtcacattat ccaaattgctc

20

<210> 33

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 33

ggtggcaaaa gagtcgacat

20

<210> 34

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 34

atctctgtct tggcaacacg

20

<210> 35

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 35

aagcaatctc tgtctggca

20

<210> 36

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 36

acttaaagca atctctgtct

20

<210> 37

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

[0061]

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 37

ttgccactta aagcaatctc

20

<210> 38

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 38

cccagtaagc aaaagtagct

20

<210> 39

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 39

actctaggac caagaatatt

20

<210> 40

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 40

gccttactct aggaccaaga

20

<210> 41

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 41

ccaaatgtgc cttactctag

20

<210> 42

<211> 20

[0062]

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 42

tggagcccaa atgtgcctta

20

<210> 43

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 43

tctgtctttg gagccaaat

20

<210> 44

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 44

ccatcactga gaagtacctg

20

<210> 45

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 45

atttctccat cactgagaag

20

<210> 46

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 46

aaaagttatt tctccatcac

20

[0063]

<210> 47		
<211> 20		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 合成寡核苷酸		
<400> 47		
tggcaagaaa agttatttct		20
<210> 48		
<211> 20		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 合成寡核苷酸		
<400> 48		
gtgtggttgg caagaaaaagt		20
<210> 49		
<211> 20		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 合成寡核苷酸		
<400> 49		
ctccattnag agtgtggttg		20
<210> 50		
<211> 20		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 合成寡核苷酸		
<400> 50		
tgcatttcga aggatttctc		20
<210> 51		
<211> 20		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 合成寡核苷酸		
<400> 51		
ccactctctg catttcgaag		20

[0064]

<210> 52
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 52
 acaaaaaact ttacatctat

20

<210> 53
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 53
 cctttcaga caagacaaaa

20

<210> 54
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 54
 aagattaatg aaacaataat

20

<210> 55
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 55
 gtttccatca aagattaatg

20

<210> 56
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成寡核苷酸

[0065]

<400> 56
 attgatagtc catatgtgct 20

<210> 57
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 57
 agtataattg atagtccata 20

<210> 58
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 58
 ggaggttagaa actaagttct 20

<210> 59
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 59
 atgtgttaat ctatcaacac 20

<210> 60
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 60
 tgcatccata ttcttccttt 20

<210> 61
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>

[0066]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 61
ttccttatgc atccatattc 20<210> 62
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列<220>
<223> 合成寡核苷酸<400> 62
cttgttttc cttatgcata 20<210> 63
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列<220>
<223> 合成寡核苷酸<400> 63
acattttctt gtcttcctt 20<210> 64
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列<220>
<223> 合成寡核苷酸<400> 64
tctggacatt ttcttgctt 20<210> 65
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列<220>
<223> 合成寡核苷酸<400> 65
ataatcttct ggacatttc 20<210> 66
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

[0067]

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 66

ctctgaccct gatcttccat

20

<210> 67

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 67

ttggaataat actctgaccc

20

<210> 68

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 68

cagttccatt acaggaatca

20

<210> 69

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 69

cttcaggaac actgtgtgat

20

<210> 70

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 70

atctatttct tcaggaacac

20

<210> 71

<211> 20

[0068]

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 71

agtactgtat cagctatatac

20

<210> 72

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 72

tcattgagta ctgtatcagc

20

<210> 73

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 73

tcatcatcat tgagtactgt

20

<210> 74

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 74

ccaatatcat catcatttag

20

<210> 75

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 75

tcatgacagc tgtcaccaat

20

[0069]

<210> 76
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 76
 aagccttcat gacagctgtc

20

<210> 77
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 77
 agaagaaagc cttcatgaca

20

<210> 78
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 78
 tacttgagaa gaaaggcttc

20

<210> 79
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 79
 attcttactt gagaagaaag

20

<210> 80
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 80
 aaaaattctt acttgagaag

20

[0070]

<210> 81
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 81
 agatggatac tgcttcatcc

20

<210> 82
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 82
 caaatctaagt agacagtctg

20

<210> 83
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 83
 ttaagcaaca gttcaaatac

20

<210> 84
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 84
 cttaaatag caaatggaat

20

<210> 85
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成寡核苷酸

[0071]

<400> 85
 gccatgattt cttgtctggg 20

<210> 86
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 86
 gctttaatga gaagtaaaac 20

<210> 87
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 87
 tctacagtagt aacttaatat 20

<210> 88
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 88
 ataattttgt tctacgccta 20

<210> 89
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 89
 cactgctgga tggaaaaaga 20

<210> 90
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>

[0072]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 90

tggtttaagg gcacaaaactc

20

<210> 91

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 91

ttgccccacgg gtacacagca

20

<210> 92

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 92

cagatgagga aataggtgta

20

<210> 93

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 93

acacattttagg tactattact

20

<210> 94

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 94

tttttatgtt ccaggcactg

20

<210> 95

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

[0073]

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 95

aataggaaat gtttagctatg

20

<210> 96

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 96

ggcactcaac aaatactggc

20

<210> 97

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 97

tacatgtaaa gcaactagta

20

<210> 98

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 98

taaaaatttca tgaaaaatctg

20

<210> 99

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 99

aagtgaatac ttatatacttt

20

<210> 100

<211> 20

[0074]

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 100

catcatgagc ctaaaggaaa

20

<210> 101

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 101

ggctcttagg tttaaacacac

20

<210> 102

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 102

tgcttctgat tcaagccatt

20

<210> 103

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 103

atacaggact aaagtgcattc

20

<210> 104

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 104

caaatggat ttaaaatgat

20

[0075]

<210> 105
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 105
 tgacatgttag agagattaaag

20

<210> 106
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 106
 ttattgaaat accatcattt

20

<210> 107
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 107
 tagtcagtagt aatatcattt

20

<210> 108
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 108
 gcatttgagaa gaaaggcattt

20

<210> 109
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 109
 aagacctgat ccaggaaggc

20

[0076]

<210> 110

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 110

tgagctgatg gcattgagaa

20

<210> 111

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 111

acaacggAAC agccacaggt

20

<210> 112

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 112

ttagtgtcaa ggctttctg

20

<210> 113

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 113

gacggctgac acaccaagcg

20

<210> 114

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

[0077]

<400> 114
tgatggcatt gagaagaaaag 20

<210> 115
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 115
tttactttct ctgcactgct 20

<210> 116
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 116
tcttattttac tttctctgca 20

<210> 117
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 117
ggcataatgt tctgactatc 20

<210> 118
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 118
ataaacctgga gcattttctc 20

<210> 119
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0078]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 119

ccctgactca tatttaaatg

20

<210> 120

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 120

ccagttgaat cctttagcag

20

<210> 121

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 121

catacatgac ttgccggaaa

20

<210> 122

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 122

gacatccaca tctatgtgt

20

<210> 123

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 123

tgttcatgac agggtggcat

20

<210> 124

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

[0079]

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 124

ttataaatat gttcatgaca

20

<210> 125

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 125

cagctcggat ctcatgtatc

20

<210> 126

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 126

ctccagaagg ctgtcagctc

20

<210> 127

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 127

gtatcctgag ccatgtcttc

20

<210> 128

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 128

aatcaggagt aaagcttcg

20

<210> 129

<211> 20

[0080]

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 129

aaaatattca aatcaggagt

20

<210> 130

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 130

tctctgtgta agacatcttg

20

<210> 131

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 131

gagtgtctc gtgttaagaca

20

<210> 132

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 132

caactagatg tctctgtgta

20

<210> 133

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 133

gcttcacta gagtgtctct

20

[0081]

<210> 134
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 134
 gatccaggaa ggctttcact

20

<210> 135
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 135
 aaagtacttc tgagagataa

20

<210> 136
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 136
 aacttgcaa ggaaagtact

20

<210> 137
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 137
 gtcaaggctt ttctgtgaag

20

<210> 138
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 138
 agagattaa agggctttt

20

[0082]

<210> 139
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 139
 atttcaggt tccgaagaga

20

<210> 140
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 140
 ccctctgctg ttaaatcaag

20

<210> 141
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 141
 tgttaagatc gccctctgt

20

<210> 142
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 142
 attattatgt taagatcgcc

20

<210> 143
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成寡核苷酸

[0083]

<400> 143
agagccatta ttatgttaag 20

<210> 144
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 144
ataaaaagagt gtaggcctgg 20

<210> 145
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 145
acacatgtgt agaaaggct 20

<210> 146
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 146
gttcttgcac actagtgttag 20

<210> 147
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 147
taaaaaagtca tttagaacatc 20

<210> 148
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0084]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 148

tattaaggta cacatttaaa

20

<210> 149

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 149

cttaccaggc gatcatgatt

20

<210> 150

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 150

ttctggagta tgatccaggg

20

<210> 151

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 151

acttaactgc aattgctgag

20

<210> 152

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 152

tgtagtgtaa cttacttaac

20

<210> 153

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

[0085]

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 153

atgcacacctga catccccctca

20

<210> 154

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 154

cccaaaaagca taaatctagg

20

<210> 155

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 155

atatttatta tattgtaaac

20

<210> 156

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 156

agcaataata tttattatat

20

<210> 157

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 157

agatagcaat aatatttatt

20

<210> 158

<211> 20

[0086]

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 158

aaagatagca ataatattta

20

<210> 159

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 159

ttaaaagata gcaataatat

20

<210> 160

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 160

atcttaaaa gatagcaata

20

<210> 161

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 161

atatcttaa aagatagcaa

20

<210> 162

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 162

attatatctt taaaagatag

20

[0087]

<210> 163
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 163
 tattattata tctttaaaag

20

<210> 164
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 164
 caagtttaca tccttatttt

20

<210> 165
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 165
 aaaaacagtag ttgtggtaa

20

<210> 166
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 166
 aaaaaaacagt agttgtggtc

20

<210> 167
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 167
 tgaatcatgt atttcaaaaa

20

[0088]

<210> 168

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 168

gccaactcag atttcacctt

20

<210> 169

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 169

ctacacaccca aagaatgcca

20

<210> 170

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 170

agttttcagt tgattgcaga

20

<210> 171

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 171

catcttatgt tcaagctcac

20

<210> 172

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

[0089]

<400> 172
 taaacatctg cttgatcaat 20

<210> 173
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 173
 aatccacaaa gtaggatcta 20

<210> 174
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 174
 attagacatt tctacagact 20

<210> 175
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 175
 ctcactaca tagaatatca 20

<210> 176
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 176
 ttggcaacaa ttactaaaac 20

<210> 177
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>

[0090]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 177

tcaaaaataa tgaaaattaa

20

<210> 178

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 178

caatttggtt caaaaataat

20

<210> 179

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 179

ggcacaggag gtgcacattt

20

<210> 180

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 180

tagattttctt aaggagaaaa

20

<210> 181

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 181

actgaccagt gaaatctgaa

20

<210> 182

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

[0091]

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 182

ggtaagactt agcaagaaga

20

<210> 183

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 183

tctcagagtt gcaatgattt

20

<210> 184

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 184

agatcttatt agtttagtata

20

<210> 185

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 185

agtactcaag gaactatttt

20

<210> 186

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 186

ggcaaacagc aacaacttca

20

<210> 187

<211> 20

[0092]

<212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 187
 gcacttcagt aaaatttctc

20

<210> 188
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 188
 ggtccaaacg cattaagaaa

20

<210> 189
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 189
 gaatttatatt aatcagttat

20

<210> 190
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 190
 tgtgtttgtg taactacaat

20

<210> 191
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 191
 atattacttc cagaatttta

20

[0093]

<210> 192
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 192
 ggcagaaggg ctcttattacc

20

<210> 193
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 193
 cattcgaaca tgtcattttg

20

<210> 194
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 194
 ctgattcatg atggaaagc

20

<210> 195
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 195
 gtggttgtct aaaacatcaa

20

<210> 196
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 196
 atgactgagc tacagtacaa

20

[0094]

<210> 197
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 197
 gggacactac aaggtagtat

20

<210> 198
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 198
 tttaataaga atctaccatg

20

<210> 199
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 199
 gcttaataaa cttatttcac

20

<210> 200
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 200
 aggagaaaaag atatataaaca

20

<210> 201
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成寡核苷酸

[0095]

<400> 201

ccattttagga gaaaagatat

20

<210> 202

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 202

ttcacccctca gcgagtgactg

20

<210> 203

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 203

aggctgcggt tgttccctc

20

<210> 204

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 204

gccagatccc catcccttgt

20

<210> 205

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 205

tcacttcctt taagcaagtc

20

<210> 206

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

[0096]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 206

agtgatgcc aagtacaat

20

<210> 207

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 207

agtcaagtga tgcccaagtc

20

<210> 208

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 208

ccatcagtca agtgatgcc

20

<210> 209

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 209

gattaccatc agtcaagtga

20

<210> 210

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 210

caactgatta ccatcagtca

20

<210> 211

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

[0097]

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 211

gcagtttcca actgattcag

20

<210> 212

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 212

cgttcttggtt tcagatgtac

20

<210> 213

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 213

gccaaacaaa atattttac

20

<210> 214

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 214

taggttaggct aacctagtc

20

<210> 215

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 215

tcccgccca aagagaagca

20

<210> 216

<211> 20

[0098]

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 216

ggatcatagc tctcggttaac

20

<210> 217

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 217

aatcataaag ccctcacttc

20

<210> 218

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 218

ctgattggta tttagaaagg

20

<210> 219

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 219

atgcagacat gattacatta

20

<210> 220

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 220

ttccatcatta aactgaaaat

20

[0099]

<210> 221
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 221
 cttaggtt aaaaagggtgg

20

<210> 222
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 222
 atacagagcc tggcaaaaca

20

<210> 223
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 223
 ttctatttac agagcattag

20

<210> 224
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 224
 gccttcacat taattcacca

20

<210> 225
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 225
 tggttattg cccctaaaaa

20

[0100]

<210> 226

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 226

tgtattcact atactatgcc

20

<210> 227

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 227

aagttattta aagtatagca

20

<210> 228

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 228

gacattgaag tatcaagaca

20

<210> 229

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 229

tgttaagtaa tcttagaaaa

20

<210> 230

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

[0101]

<400> 230
ggcatacatt tagaaattca 20

<210> 231
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 231
accttatgca tccatattct 20

<210> 232
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 232
gaattcttggaaaccatt 20

<210> 233
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 233
atattcaact acaggattta 20

<210> 234
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核苷酸

<400> 234
atgtgttctt tagatacatc 20

<210> 235
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

[0102]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 235
ccttatacag atacatgctg 20

<210> 236

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 236
tagatgcaat tactattttc 20

<210> 237

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 237
tgtacttccc aaacttgaac 20

<210> 238

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 238
ctgaagctca acaacaccaa 20

<210> 239

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 239
gtctatagaa tcaaactgaa 20

<210> 240

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

[0103]

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 240

ttgaatcaat acctaacctc

20

<210> 241

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 241

tgccctttt agaaaagatc

20

<210> 242

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 242

atggaatcat tggtttatcg

20

<210> 243

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 243

aaagctcaact ttattcttt

20

<210> 244

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 244

ggtgccgcca ccatgccccgg

20

<210> 245

<211> 20

[0104]

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 245

gagagaagct gggcaataaa

20

<210> 246

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 246

tctgaccctg cacaataaaag

20

<210> 247

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 247

atagtgtgtg attcaaaaacg

20

<210> 248

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 248

actgtatcag ctatctaaaa

20

<210> 249

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 249

ttatgttat aggaacctac

20

[0105]

<210> 250
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 250
 tgtgagctga tggcactgta

20

<210> 251
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 251
 ccttatttac tttctctgca

20

<210> 252
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 252
 ggaataaggt cactagttcg

20

<210> 253
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 253
 atttgcaaca atttttaaat

20

<210> 254
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 254
 ataaactacc aatgatatcc

20

[0106]

<210> 255

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 255

tacctgatcc aggaaggctt

20

<210> 256

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 256

ttcccgaaagc ataaatctag

20

<210> 257

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 257

ttgagaagca taaaattcca

20

<210> 258

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 258

gcgggacacc gtaggttacg

20

<210> 259

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

[0107]

<400> 259

ctttccttagc gggacacccgt

20

<210> 260

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 260

gcacacctct ttccttagcgg

20

<210> 261

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 261

tgttgacgc acctctcttt

20

<210> 262

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 262

cttgcgttg tttgacgcac

20

<210> 263

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 263

ggcggaact tgtcgctgtt

20

<210> 264

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

[0108]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 264
gcagcaggga cggctgacac 20<210> 265
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列<220>
<223> 合成寡核苷酸<400> 265
agaagcaacc gggcagcagg 20<210> 266
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列<220>
<223> 合成寡核苷酸<400> 266
cccaaaagag aagcaaccgg 20<210> 267
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列<220>
<223> 合成寡核苷酸<400> 267
accccgcccc caaaagagaa 20<210> 268
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列<220>
<223> 合成寡核苷酸<400> 268
cttgctagac cccgccccca 20<210> 269
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

[0109]

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 269

cacctgctct tgcttagaccc

20

<210> 270

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 270

taaaccacaca cctgctttg

20

<210> 271

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 271

ctcctaaacc cacacacctgct

20

<210> 272

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 272

acacacacacct cctaaaccca

20

<210> 273

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 273

aaacaaaaaac acacacctcc

20

<210> 274

<211> 20

[0110]

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 274

ggtgggaaaa acaaaaacac

20

<210> 275

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 275

ctgtgagagc aagtagtgaa

20

<210> 276

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 276

agcgagttact gtgagagcaa

20

<210> 277

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 277

tcaccctcag cgagtactgt

20

<210> 278

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 278

tcaggtcttt tcttgttcac

20

[0111]

<210> 279
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 279
 aatctttatc aggtcttttc

20

<210> 280
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 280
 ttctggtaa tctttatcag

20

<210> 281
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 281
 ttgttttctt ctggtaatc

20

<210> 282
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 282
 ttccctcctt gttttcttct

20

<210> 283
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 283
 gcggttgtt ccctccttgt

20

[0112]

<210> 284

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 284

tacaggctgc ggttggttcc

20

<210> 285

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 285

gagtttgcta caggctgcgg

20

<210> 286

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 286

gagttccaga gcttgctaca

20

<210> 287

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 287

cgactcctga gttccagagc

20

<210> 288

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

[0113]

<400> 288

cccgccccct agcgcgac

20

<210> 289

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 289

gccccggccc cggccctag

20

<210> 290

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 290

accacgcccc ggccccggcc

20

<210> 291

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 291

ccgccccgac cacgccccgg

20

<210> 292

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 292

ccccggggccc gccccgacca

20

<210> 293

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

[0114]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 293

cgccccgggc ccgccccgg

20

<210> 294

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 294

cgcagccccg ccccgcccc

20

<210> 295

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 295

accgcaaccg cagccccgcc

20

<210> 296

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 296

gcmcaggcac cgcaaccgca

20

<210> 297

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 297

ggcgcaggca ccgcaaccgc

20

<210> 298

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

[0115]

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 298

cgccctccgcc

20

<210> 299

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 299

accgcctgcg cctccggcgc

20

<210> 300

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 300

cactcgccac cgcctgcgcc

20

<210> 301

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 301

ccactcgcca ccgcctgcgc

20

<210> 302

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 302

ggccccggg aaggagacag

20

<210> 303

<211> 20

[0116]

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 303

aacaaactgggt gcatggcaac

20

<210> 304

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 304

gtttcagatg tactatcagc

20

<210> 305

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 305

aaggtgaagt tcatatcact

20

<210> 306

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 306

ggttaacttca aactcttggg

20

<210> 307

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 307

ggttcatgag aggtttccca

20

[0117]

<210> 308
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 308
 tactgaattg cttagtttta

20

<210> 309
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 309
 ctaacagaat aagaaaaaaaaa

20

<210> 310
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 310
 gagcattttaga tgagtgcctt

20

<210> 311
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 311
 tgcattccta agcaatgtgt

20

<210> 312
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 312
 tctaggcctt cacattaatt

20

[0118]

<210> 313
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 313
 cctgtctatg cctaggtgaa

20

<210> 314
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 314
 tagcacatac aattattaca

20

<210> 315
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 315
 gagggagaaga acataaacgc

20

<210> 316
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 316
 taccacaagt ctggagccat

20

<210> 317
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成寡核苷酸

[0119]

<400> 317
 gatactggat tggatgtt 20
 gatactggat tggatgtt

<210> 318
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 318
 tagtatgact ggagatttgg 20
 tagtatgact ggagatttgg

<210> 319
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 319
 atcaaaaaccc caaatgattt 20
 atcaaaaaccc caaatgattt

<210> 320
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 320
 atccaaatgc tccggagata 20
 atccaaatgc tccggagata

<210> 321
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 321
 tcgacatcac tgcattccaa 20
 tcgacatcac tgcattccaa

<210> 322
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>

[0120]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 322
caacagctgg agatggcggt 20<210> 323
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列<220>
<223> 合成寡核苷酸<400> 323
atttgcact taaagcaatc 20<210> 324
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列<220>
<223> 合成寡核苷酸<400> 324
gtacctgttc tgtctttgga 20<210> 325
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列<220>
<223> 合成寡核苷酸<400> 325
caagaaaagt tatttctcca 20<210> 326
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列<220>
<223> 合成寡核苷酸<400> 326
gaaggatttc tccattnaga 20<210> 327
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

[0121]

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 327

ttacatctat agcaccac

20

<210> 328

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 328

tcactccctt ttcagacaag

20

<210> 329

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 329

agtttccatc aaagattaa

20

<210> 330

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 330

atagtccata tgtgctgcga

20

<210> 331

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 331

aactaagttc tgtctgtgga

20

<210> 332

<211> 20

[0122]

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 332

caacacacac tctatgaagt

20

<210> 333

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 333

ttcctttccg gattatatgt

20

<210> 334

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 334

tttccattac aggaatcact

20

<210> 335

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 335

atcagcctat atctatttcc

20

<210> 336

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 336

tcaatgacca ggcgggtcccc

20

[0123]

<210> 337
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 337
 cttttatgg aaaaggaaaa

20

<210> 338
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 338
 tggccccc aaaaatttctg

20

<210> 339
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 339
 agatataccac tcgcccacccgc

20

<210> 340
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 340
 ccggcccccgg ccccgcccc

20

<210> 341
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成寡核苷酸

<400> 341
 cccggcccccgg gccccggccc

20

[0124]

<210> 342

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 342

ccccggcccc ggccccggcc

20

<210> 343

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 343

ccccggcccc cggcccccggc

20

<210> 344

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 344

ggcccccggc ccggcccccgg

20

<210> 345

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 345

cgccccggc cccggcccccgg

20

<210> 346

<211> 19

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

[0125]

<400> 346

cgccccggc cccggcccc

19

<210> 347

<211> 19

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 347

ccggccccgg ccccgcccc

19

<210> 348

<211> 19

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 348

cccgcccccg gccccggcc

19

<210> 349

<211> 19

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 349

ccccggcccc ggccccggc

19

<210> 350

<211> 19

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 350

gccccggccc cgccccgg

19

<210> 351

<211> 19

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

[0126]

<223> 合成寡核苷酸

<400> 351

ggcccccggcc ccggccccc

19

<210> 352

<211> 18

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 352

ggcccccggcc ccggccccc

18

<210> 353

<211> 18

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 353

cgggcccggc cccggccc

18

<210> 354

<211> 18

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 354

ccggcccggt cccggccc

18

<210> 355

<211> 18

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 355

cccgcccccg gccccggc

18

<210> 356

<211> 18

<212> DNA

<213> 人工序列

[0127]

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 356

ccccggcccc ggccccgg

18

<210> 357

<211> 18

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 357

cccccgcccc cggccccc

18

<210> 358

<211> 17

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 358

cccccgcccc cggccccc

17

<210> 359

<211> 17

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 359

ggcccccggcc ccggcccc

17

<210> 360

<211> 17

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 360

cgccccggcc cccggccc

17

<210> 361

<211> 17

[0128]

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 361

ccggccccgg ccccgcc

17

<210> 362

<211> 17

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 362

cccgcccccg gcccccgg

17

<210> 363

<211> 17

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 363

ccccggcccc ggccccgg

17

<210> 364

<211> 16

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 364

ccccggcccc ggccccgg

16

<210> 365

<211> 16

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 365

ccccggcccc cgccccgg

16

[0129]

<210> 366

<211> 16

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 366

ggcccccggcc ccggcc

16

<210> 367

<211> 16

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 367

cgggcccccggc cccggc

16

<210> 368

<211> 16

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 368

ccggcccccgg ccccg

16

<210> 369

<211> 16

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核苷酸

<400> 369

cccgcccccg gccccg

16