



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202309285 A

(43)公開日：中華民國 112 (2023) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：111117662

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 10 月 26 日

(51)Int. Cl.：

*C12N15/113 (2010.01)**A61K31/7125(2006.01)**A61P21/00 (2006.01)*

(30)優先權：2008/10/24

美國

61/108,416

2009/10/23

美國

12/605,276

2009/10/23

世界智慧財產權組織

PCT/US09/61960

(71)申請人：美商薩羅塔治療公司(美國) SAREPTA THERAPEUTICS, INC. (US)

美國

(72)發明人：賽薩尼 彼得 SAZANI, PETER (US)；科爾 瑞塞德 KOLE, RYSZARD (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：16 項 圖式數：6 共 290 頁

(54)名稱

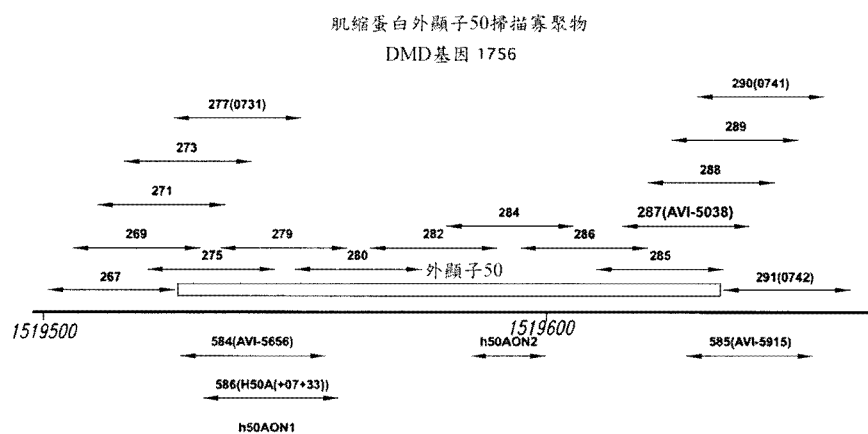
用於杜顯氏肌肉萎縮症(DMD)之多重外顯子跳躍組合物

(57)摘要

本發明提供能夠結合人類肌縮蛋白(dystrophin)基因中之選定目標位點以誘導外顯子略過(exon skipping)之反義分子，及使用其治療肌肉萎縮症之方法。

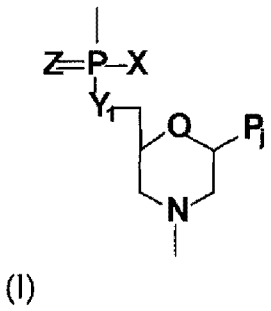
Provided are antisense molecules capable of binding to a selected target site in the human dystrophin gene to induce exon skipping, and methods of use thereof to treat muscular dystrophy.

指定代表圖：



【圖 3A】

特徵化學式：



【發明摘要】

【中文發明名稱】

用於杜顯氏肌肉萎縮症(DMD)之多重外顯子跳躍組合物

【英文發明名稱】

MULTIPLE EXON SKIPPING COMPOSITIONS FOR DMD

【中文】

本發明提供能夠結合人類肌縮蛋白(dystrophin)基因中之選定目標位點以誘導外顯子略過(exon skipping)之反義分子，及使用其治療肌肉萎縮症之方法。

【英文】

Provided are antisense molecules capable of binding to a selected target site in the human dystrophin gene to induce exon skipping, and methods of use thereof to treat muscular dystrophy.

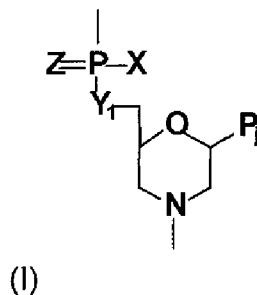
【指定代表圖】

圖3A

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於杜顯氏肌肉萎縮症(DMD)之多重外顯子跳躍組合物

【英文發明名稱】

MULTIPLE EXON SKIPPING COMPOSITIONS FOR DMD

【技術領域】

本發明係關於適用於促成人類肌縮蛋白基因中之外顯子略過(exon skipping)的新穎反義化合物及組合物。其亦提供使用適用於本發明方法中之反義組合物來誘導外顯子略過的方法。

交叉申請

本申請案根據35 U.S.C. § 119(e)主張2008年10月24日申請之美國臨時專利申請案第61/108,416號之權益；其中此臨時申請案係以全文引用的方式併入本文中。

【先前技術】

反義技術在不斷發展，其使用多種化學物質在多個不同層面(轉錄、拼接、穩定性、轉譯)影響基因表現。大部分研究集中於使用反義化合物來校正或抵償多種適應症中之異常或與疾病相關之基因。反義分子能夠特異性地抑制基因表現且因此，許多與作為基因表現之調節劑的寡核苷酸相關之研究努力集中於抑制目標基因表現或順式作用元件(cis-acting element)之功能。反義寡核苷酸通常係針對RNA，在一些病毒RNA目標之狀況下，係針對有義股(例如mRNA)或負股。為達成特異性基因下調之所需作用，寡核苷酸一般促進目標mRNA衰變，阻斷mRNA轉譯或阻斷順式作用RNA元件之功能，從而有效阻止目標蛋白質重新合成或病毒RNA

複製。

然而，當目標為上調天然蛋白質產生或抵償誘導轉譯提前終止之突變(諸如無意義或框架轉移突變)時，該等技術不適用。在此等狀況下，缺陷型基因轉錄物將不會經受目標降解或空間抑制，因此反義寡核苷酸化學物質將不會促進目標mRNA衰變或阻斷轉譯。

在多種遺傳性疾病中，突變對基因最終表現之影響可在拼接過程期間經由目標外顯子略過之方法來調節。拼接過程受複雜多組件機構引導，該機構使前mRNA中之相鄰外顯子-內含子接合點緊密接近且在內含子末端進行磷酸二酯鍵裂解，並隨後在一起拼接之外顯子之間再形成內含子。此複雜且高度精確之過程由前mRNA中之序列基元介導，該等序列基元為與各種核拼接因子結合之相對短半保守RNA區段，該等核拼接因子在結合之後參與拼接反應。藉由改變方式，拼接機構讀取或識別參與前mRNA加工之基元，有可能形成差異拼接之mRNA分子。現已認識到大多數人類基因在正常基因表現期間係替代性拼接，不過所涉及之機制尚未確定。

在正常功能蛋白由於其中的突變而提前終止之狀況下，已證明經由反義技術恢復一些功能蛋白產生之方式有可能經由在拼接過程期間介入來實現，且若可特異性地使與致病突變相關之外顯子自一些基因中缺失，則有時會產生縮短的蛋白質產物，其具有與天然蛋白質相似之生物特性或具有足以改善由與外顯子相關之突變所引起之疾病的生物活性(Sierakowska, Sambade等人，1996；Wilton, Lloyd等人，1999；van Deutekom, Bremmer-Bout等人，2001；Lu, Mann等人，2003；Aartsma-Rus, Janson等人，2004)。Kole等人(美國專利第5,627,274號、第5,916,808號、第5,976,879號及第5,665,593號)揭示使用不促進目標前

mRNA 衰變的經修飾反義寡核苷酸類似物來對抗異常拼接之方法。
Bennett 等人(美國專利第6,210,892號)描述亦使用不誘導核糖核酸酶H介導之目標RNA裂解的反義寡核苷酸類似物來反義調節野生型細胞mRNA加工。

目標外顯子略過之方法可能尤其適用於長基因，其中存在多個外顯子及內含子，其中外顯子之基因組成(genetic constitution)存在冗餘或其中蛋白質能夠在不存在一或多個特定外顯子之情況下起作用。重新引導基因加工以治療與由各種基因中之突變所引起之截短有關之遺傳性疾病的努力集中於使用反義寡核苷酸，該等反義寡核苷酸：(1)完全或部分與參與拼接過程之元件重疊；或(2)與前mRNA在足夠靠近元件之位置處結合以破壞通常介導在彼元件處發生之特定拼接反應的拼接因子之結合及功能。

杜顯氏肌肉萎縮症(Duchenne muscular dystrophy, DMD)係由蛋白質肌縮蛋白之表現缺陷所導致。編碼該蛋白質之基因含有79個外顯子，其展開大於2百萬個DNA核苷酸。任何改變外顯子之閱讀框架或引入終止密碼子或特徵在於移除掉整個框架外顯子或一或多個外顯子重複的外顯子突變具有中斷功能性肌縮蛋白產生，從而引起DMD之潛能。

已發現肌肉萎縮症之較輕度形式貝克爾肌肉萎縮症(Becker muscular dystrophy, BMD)在突變(通常一或多個外顯子缺失)沿整個肌縮蛋白轉錄物產生正確閱讀框架，從而使得mRNA轉譯為蛋白質未提前終止之情況下發生。若在加工突變型肌縮蛋白前mRNA中，上游與下游外顯子之接合維持該基因之正確閱讀框架，則結果為編碼具有短內部缺失從而保留一些活性之蛋白質的mRNA，引起貝克爾表型。

不改變肌縮蛋白之閱讀框架之外顯子缺失會引起BMD表型，而引起

框架轉移之外顯子缺失將引起DMD(Monaco, Bertelson等人, 1988)。一般而言, 改變閱讀框架且從而中斷適當蛋白質轉譯之肌縮蛋白突變(包括點突變及外顯子缺失)會引起DMD。亦應注意一些BMD及DMD患者具有覆蓋多重外顯子之外顯子缺失。

儘管反義分子可提供治療杜顯氏肌肉萎縮症(DMD)之手段, 但使用反義分子誘導外顯子略過之努力僅已獲得部分成功。使用針對參與如Errington等人所述之外顯子界定的外顯子內之側接拼接位點或基元的反義分子成功自肌縮蛋白前mRNA略過肌縮蛋白外顯子19(Errington, Mann等人, 2003)。

第一個在*mdx*小鼠模型中之特定且可重現外顯子略過之實例係由Wilton等人報導(Wilton, Lloyd等人, 1999)。藉由使反義分子針對供體拼接位點, 在處理培養細胞6小時內, 在肌縮蛋白mRNA中誘導出外顯子23略過。Wilton等人亦描述用較長反義寡核苷酸靶向小鼠肌縮蛋白前mRNA之受體區。雖然針對內含子23供體拼接位點之第一反義寡核苷酸在原生培養肌母細胞中誘導外顯子略過, 但發現此化合物對表現較高肌縮蛋白含量之永生化細胞培養物的有效性低得多。

儘管作出此等努力, 但仍需要用於DMD治療應用之靶向多重肌縮蛋白外顯子之經改良反義寡聚物及經改良肌肉傳遞組合物及方法。

【發明內容】

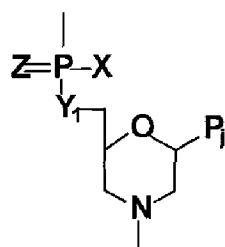
本發明之實施例大體關於能夠結合選定目標以誘導外顯子略過之反義化合物及使用其誘導外顯子略過之方法。在某些實施例中, 可將兩個或兩個以上本發明之反義寡核苷酸組合於一起來誘導單一或多重外顯子略過。

在某些實施例中，可藉由使兩個或兩個以上反義寡核苷酸分子共價連接於一起來改良單一或多重外顯子之外顯子略過(參見例如Aartsma-Rus, Janson等人，2004)。

在某些實施例中，本發明之反義化合物在人類肌縮蛋白基因中誘導外顯子略過，且從而使肌細胞產生功能性肌縮蛋白。

本發明之反義寡核苷酸化合物(在本文中亦稱作寡聚物)通常：(i)包含N-嗎啉基次單位及將一個次單位之N-嗎啉基氮與相鄰次單位之5'環外碳聯接的含磷次單位間鍵聯，(ii)含有介於10-40個之間的核苷酸鹼基，較佳20-35個鹼基，(iii)包含有效與肌縮蛋白前mRNA中目標序列之至少12個連續鹼基雜交且誘導外顯子略過之鹼基序列。

在某些實施例中，根據下列結構(I)，本發明之反義化合物可包含將一個次單位之N-嗎啉基氮與相鄰次單位之5'環外碳聯接的含磷次單位間鍵聯：



(I)

其中：

Y_1 為-O-、-S-、-NH-或-CH₂-；

Z為O或S；

P_j 為藉由鹼基特異性氫鍵結與聚核苷酸中之鹼基有效結合之嘌呤或嘧啶鹼基配對部分；且

X為氟、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烷氧基、視情況經取

代之硫代烷氧基、胺基、視情況經取代之烷基胺基或視情況經取代之雜環基。

在某些實施例中，不帶電之上述次單位間鍵聯可與在生理pH值下帶正電之鍵聯相交替，其中帶正電鍵聯之總數介於2與至多鍵聯總數一半之間。舉例而言，帶正電鍵聯可具有X為視情況經取代之1-哌嗪基的上述結構。在其他實施例中，帶正電鍵聯可具有X為經取代之1-哌嗪基的上述結構，其中該1-哌嗪基在4位經視情況經取代之烷基胍基部分所取代。

當所投與之反義化合物有效靶向經預加工之人類肌縮蛋白之拼接位點時，其可具有與含有經預加工信使RNA(mRNA)人類肌縮蛋白轉錄物中之至少12個連續鹼基的目標區域互補之鹼基序列。例示性反義序列包括標識為SEQ ID NO:1至569及612至633之反義序列。

在某些實施例中，本發明之反義序列係包含於以下序列內：

(a)標識為SEQ ID NO:1-20，較佳SEQ ID NO: 4、8、11及12且更佳SEQ ID NO: 12，用於在加工人類肌縮蛋白經預加工mRNA時引起外顯子44略過之序列中之任一者；

(b)標識為SEQ ID NO: 21-76及612至624，較佳SEQ ID NO: 27、29、34及39且更佳SEQ ID NO: 34，用於在加工人類肌縮蛋白經預加工mRNA時引起外顯子45略過之序列中之任一者；

(c)標識為SEQ ID NO: 77-125，較佳SEQ ID NO: 21至53，且更佳SEQ ID NO: 82、84-87、90、96、98、99及101，用於在加工人類肌縮蛋白經預加工mRNA時引起外顯子46略過之序列中之任一者；

(d)標識為SEQ ID NO: 126-169，較佳SEQ ID NO: 126-149，且更佳SEQ ID NO: 126、128-130、132、144及146-149，用於在加工人類肌

縮蛋白經預加工mRNA時引起外顯子47略過之序列中之任一者；

(e)標識為SEQ ID NO: 170-224及634，較佳SEQ ID NO: 170-201及634，且更佳SEQ ID NO: 176、178、181-183、194及198-201，用於在加工人類肌縮蛋白經預加工mRNA時引起外顯子48略過之序列中之任一者；

(f)標識為SEQ ID NO: 225-266，較佳SEQ ID NO: 225-248，且更佳SEQ ID NO: 227、229、234、236、237及244-248，用於在加工人類肌縮蛋白經預加工mRNA時引起外顯子49略過之序列中之任一者；

(g)標識為SEQ ID NO: 267-308，較佳SEQ ID NO: 277、287及290且更佳SEQ ID NO: 287，用於在加工人類肌縮蛋白經預加工之mRNA時引起外顯子50略過之序列中之任一者；

(h)標識為SEQ ID NO: 309-371，較佳SEQ ID NO: 324、326及327且更佳SEQ ID NO: 327，用於在加工人類肌縮蛋白經預加工之mRNA時引起外顯子51略過之序列中之任一者；

(i)標識為SEQ ID NO: 372-415，較佳SEQ ID NO: 372-397，且更佳SEQ ID NO: 379-382、384、390及392-395，用於在加工人類肌縮蛋白經預加工之mRNA時引起外顯子52略過之序列中之任一者；

(j)標識為SEQ ID NO: 416-475及625-633，較佳SEQ ID NO: 428、429及431且更佳SEQ ID NO: 429，用於在加工人類肌縮蛋白經預加工之mRNA時引起外顯子53略過之序列中之任一者；

(k)標識為SEQ ID NO: 476-519，較佳SEQ ID NO: 476-499，且更佳SEQ ID NO: 479-482、484、489及491-493，用於在加工人類肌縮蛋白經預加工之mRNA時引起外顯子54略過之序列中之任一者；及

(1)標識為SEQ ID NO: 520-569及635，較佳SEQ ID NO: 520-546及635且更佳SEQ ID NO: 524-528、537、539、540、542及544，用於在加工人類肌縮蛋白經預加工之mRNA時引起外顯子55略過之序列中之任一者。

在某些實施例中，該化合物可與有效促進細胞對該化合物之攝取的富含精胺酸之多肽結合。例示性肽包括本文所述之肽中標識為SEQ ID NO: 570至578之肽。

在一例示性實施例中，富含精胺酸之多肽在其N-末端或C-末端殘基處與反義化合物之3'或5'末端共價偶合。亦在一例示性實施例中，反義化合物由N-嗎啉基次單位及將一個次單位之N-嗎啉基氮與相鄰次單位之5'環外碳聯接的含磷次單位間鍵聯構成。

一般而言，肽-寡聚物結合物可進一步包含對選定哺乳動物組織具有選擇性之導向肽(homing peptide)，亦即相同組織由細胞穿透肽所靶向。結合物可具有以下形式：細胞穿透肽-導向肽-反義寡聚物，或更佳具有以下形式：導向肽-細胞穿透肽-反義寡聚物。舉例而言，如上文所述用於治療杜顯氏肌肉萎縮症之肽結合化合物可進一步包含對肌肉組織具有選擇性之導向肽，諸如具有標識為SEQ ID NO: 579之序列的肽，其與細胞穿透肽結合。此類型之例示性結合物包括在本文中表示為CP06062-MSP-PMO(細胞穿透肽-導向肽-反義寡聚物)及MSP-CP06062-PMO(導向肽-細胞穿透肽-反義寡聚物)(參見SEQ ID NO: 580-583)之結合物。

在一些實施例中，肽經由連接子部分與寡聚物結合。在某些實施例中，該連接子部分可包含視情況經取代之哌嗪基部分。在其他實施例中，連接子部分可進一步包含β丙胺酸及/或6-胺基己酸次單位。在其他實施例

中，肽直接與寡聚物結合而不存在連接子部分。

肽可與寡聚物在任何適於在肽與寡聚物之間或在連接子部分與寡聚物之間形成共價鍵的位置處結合。舉例而言，在一些實施例中，肽可在寡聚物之3'末端結合。在其他實施例中，肽可與寡聚物在寡聚物之5'末端結合。在其他實施例中，肽可經由任何次單位間鍵聯與寡聚物結合。

在一些實施例中，肽與寡聚物在寡聚物之5'末端結合。在包含含磷次單位間鍵聯之實施例中，肽可經由與末端鍵聯基團之磷的共價鍵與寡聚物結合。以此方式結合可需要或不需要上文所述之連接子部分。

在其他實施例中，肽可與寡聚物在寡聚物之3'末端結合。在另外一些實施例中，肽可與寡聚物之3'末端N-嗎啉基之氮原子結合。在此態樣中，肽可直接或經由上文所述之連接子部分與寡聚物結合。

在一些實施例中，寡聚物可與增強寡聚物在水性介質中之溶解性的部分結合。在一些實施例中，增強寡聚物在水性介質中之溶解性的部分為聚乙二醇。在其他實施例中，增強寡聚物在水性介質中之溶解性的部分為三乙二醇。舉例而言，在一些實施例中，增強於水性介質中之溶解性的部分可與寡聚物在寡聚物之5'末端結合。增強寡聚物在水性介質中之溶解性的部分可直接或經由上文所述之連接子部分與寡聚物結合。

本發明之某些實施例提供選用於及/或適於協助預防性或治療性處理遺傳性病症之反義分子，其包含至少一種呈適於向患者傳遞之形式的反義分子。

本發明之某些實施例提供治療罹患遺傳性疾病之患者的方法，在該遺傳性疾病中編碼特定蛋白質之基因中存在突變且可藉由外顯子略過來消除突變之影響，其包含以下步驟：(a)根據本文所述之方法選擇反義分

子；及(b)向需要該治療之患者投與該分子。本發明亦包括本發明經純化及分離之反義寡核苷酸的用途，其係用於製造治療遺傳性疾病之藥劑。

某些實施例提供治療肌肉萎縮症(諸如特徵在於杜顯氏肌肉萎縮症之病狀)之方法，該方法包含向需要治療之患者投與有效量的如本文所述經適當設計與彼患者體內之特定遺傳性病變有關之反義寡核苷酸。此外，某些實施例提供預防性治療患者以預防肌肉萎縮症(包括杜顯氏肌肉萎縮症)或至少使肌肉萎縮症(包括杜顯氏肌肉萎縮症)降至最輕的方法，其包含以下步驟：向患者投與有效量之反義寡核苷酸或包含一或多種此等生物分子之醫藥組合物。

某些實施例係關於治療個體之肌肉萎縮症之方法，其包含向該個體投與有效量之含有20-35個由含磷次單位間鍵聯連接之N-嗎啉基次單位的實質上不帶電反義化合物，該等含磷次單位間鍵聯將一個次單位之N-嗎啉基氮與相鄰次單位之5'環外碳聯接，該反義化合物包含選自由SEQ ID NO:1至569及612至635組成之群，且能夠與肌縮蛋白基因外顯子中之互補mRNA序列形成該化合物與mRNA之間的T_m為至少45°C之異雙螺旋(heteroduplex)結構的序列，其中該外顯子係選自由外顯子44-55組成之群。

在某些實施例中，肌肉萎縮症為杜顯氏肌肉萎縮症(DMD)。在某些實施例中，肌肉萎縮症為貝克爾肌肉萎縮症(BMD)。

在某些實施例中，該序列係選自由SEQ ID NO: 1-20組成之群，且該外顯子為外顯子44。在某些實施例中，該序列係選自由SEQ ID NO: 21-76及612至624組成之群，且該外顯子為外顯子45。

在某些實施例中，該序列係選自由SEQ ID NO: 77-125組成之群，且

該外顯子為外顯子46。在某些實施例中，該序列係選自由SEQ ID NO: 126-169組成之群，且該外顯子為外顯子47。

在某些實施例中，該序列係選自由SEQ ID NO: 170-224及634組成之群，且該外顯子為外顯子48。在某些實施例中，該序列係選自由SEQ ID NO: 225-266組成之群，且該外顯子為外顯子49。

在某些實施例中，該序列係選自由SEQ ID NO: 267-308組成之群，且該外顯子為外顯子50。在某些實施例中，該序列係選自由SEQ ID NO: 309-371組成之群，且該外顯子為外顯子51。

在某些實施例中，該序列係選自由SEQ ID NO: 372-415組成之群，且該外顯子為外顯子52。在某些實施例中，該序列係選自由SEQ ID NO: 416-475及625-633組成之群且該外顯子為外顯子53。在某些實施例中，該序列係選自由SEQ ID NO: 476-519組成之群，且該外顯子為外顯子54。在某些實施例中，該序列係選自由SEQ ID NO: 520-569及635組成之群，且該外顯子為外顯子55。在某些實施例中，該序列包含SEQ ID NO: 287或基本上由SEQ ID NO: 287組成。

某些實施例提供治療遺傳性疾病之套組，該等套組包含包裝於適合容器中之至少一種本發明反義寡核苷酸，及其使用說明書。

當結合圖式閱讀本發明之以下實施方式時，將更充分理解此等及其他目的及特徵。

【圖式簡單說明】

圖1A展示具有磷醯二胺酸鍵聯之例示性N-嗎啉基寡聚物結構；

圖1B展示根據本發明之一實施例，富含精胺酸之肽與反義寡聚物之結合物；

圖1C展示如圖1B中之結合物，其中主鏈鍵聯含有一或多個帶正電基團；

圖1D-G展示例示性N-嗎啉基寡核苷酸之重複次單位區段，稱為D至G。

圖2A展示經設計以誘導人類肌縮蛋白外顯子51略過之反義寡聚物外顯子51掃描之相對位置及結果。

圖2B-C展示選自外顯子51掃描之3種最佳寡聚物(SEQ ID NO: 324、326及327)在所培養之人類橫紋肌肉瘤(RD)細胞及人類原生骨骼肌細胞中相對於有效誘導外顯子51略過之序列(AVI-5658；SEQ ID NO: 588及h51AON1；SEQ ID NO: 594)的相對活性。圖2D展示3種選定寡聚物在外顯子51中相較於某些序列之相對位置。

圖3A展示與誘導外顯子50略過之其他序列相比，經設計以誘導人類肌縮蛋白外顯子50略過之反義寡聚物外顯子50掃描之相對位置及結果。

圖3B展示選自外顯子50掃描之反義序列(SEQ ID NO: 277、287、290及291)相較於其他序列(SEQ ID NO: 584及585)之相對位置及活性。

4A展示經設計以誘導人類肌縮蛋白外顯子53略過之反義寡聚物外顯子53掃描之相對位置及結果。圖4B展示某些用於比較彼等在外顯子53掃描中選定為最具活性之寡聚物之外顯子略過活性的序列之相對位置。

圖4C-F展示使用在外顯子53掃描中選定為最有效之寡聚物(SEQ ID NO: 422、428、429及431)的劑量範圍研究結果(概述於圖4G中)。

圖4H及4I展示某些序列(SEQ ID NO: 608-611)在RD細胞及人類原生骨骼肌細胞中相較於最具活性之外顯子53略過寡聚物(SEQ ID NO: 429)活性之相對活性。

圖5A展示經設計以誘導人類肌縮蛋白外顯子44略過之反義寡聚物外顯子44掃描之相對位置及結果。圖5B展示某些用於比較彼等在外顯子44掃描中選定為最具活性之寡聚物之外顯子略過活性的序列在外顯子44中之相對位置。

圖5C-G展示使用在外顯子44掃描中選定為最有效之寡聚物(SEQ ID NO: 4、8、11、12及13)的劑量範圍研究結果(概述於圖5H中)。

圖5I及5J展示某些序列(SEQ ID NO: 600-603)在RD細胞及人類原生骨骼肌細胞中相較於最具活性之外顯子53略過寡聚物(SEQ ID NO: 12)活性之相對活性。

圖6A展示經設計以誘導人類肌縮蛋白外顯子45略過之反義寡聚物外顯子45掃描之相對位置及結果。圖6B展示某些用於比較彼等在外顯子45掃描中選定為最具活性之寡聚物之外顯子略過活性的序列在外顯子45中之相對位置。

圖6C-F展示使用在外顯子45掃描中選定為最有效之寡聚物(SEQ ID NO: 27、29、34及39)的劑量範圍研究結果(概述於圖6H中)。圖6G使用相對無活性之寡聚物(SEQ ID NO: 49)作為陰性對照。

圖6I及6J展示某些序列(SEQ ID NO: 604-607)在RD細胞及人類原生骨骼肌細胞中相較於最具活性之外顯子53略過寡聚物(SEQ ID NO: 34)活性之相對活性。

【實施方式】

本發明之實施例大體關於經改良之反義化合物及其使用方法，其經特定設計以在肌縮蛋白基因中誘導外顯子略過。肌縮蛋白在肌肉功能中發揮重要作用，且各種肌肉相關疾病特徵在於此基因之突變形式。因此，在

某些實施例中，本文所述之經改良反義化合物在人類肌縮蛋白基因之突變形式中誘導外顯子略過，該等突變形式諸如在杜顯氏肌肉萎縮症(DMD)及貝克爾肌肉萎縮症(BMD)中所發現之突變型肌縮蛋白基因。

歸因於由突變引起之異常mRNA拼接事件，此等突變型人類肌縮蛋白基因表現缺陷型肌縮蛋白或根本不表現可量測之肌縮蛋白，此病狀導致各種形式之肌肉萎縮症。為治療此病狀，本發明之反義化合物通常與突變型人類肌縮蛋白基因之經預加工RNA之選定區域雜交，在彼以其他方式異常拼接之肌縮蛋白mRNA中誘導外顯子略過及差異拼接，且從而使肌細胞產生編碼功能性肌縮蛋白之mRNA轉錄物。在某些實施例中，所產生之肌縮蛋白不必為「野生型」肌縮蛋白形式，而為截短型但具功能性或半功能性之肌縮蛋白形式。

藉由增加肌細胞中功能性肌縮蛋白之含量，此等及相關實施例可適用於預防及治療肌肉萎縮症，尤其彼等特徵在於歸因於異常mRNA拼接而表現缺陷型肌縮蛋白之肌肉萎縮症形式(諸如DMD及BMD)。本文所述之特定寡聚物進一步提供優於其他正使用之寡聚物的改良之肌縮蛋白-外顯子特異性靶向，且從而提供優於治療相關肌肉萎縮症形式之替代方法的顯著且實際的優勢。

除非另外定義，否則本文所使用之所有技術及科學術語具有與一般熟習本發明所屬技術者通常所瞭解相同之含義。儘管在本發明之實施或測試中，可使用與本文所述相似或等效的任何方法及材料，但描述較佳方法及材料。出於本發明之目的，下文定義以下術語。

定義

本文所用之冠詞「一(a及an)」係指一個或一個以上(亦即至少一個)

該冠詞之語法上之賓語。舉例而言，「一要素」意謂一個要素或不只一個要素。

「約」意謂與參考數量、含量、值、數目、頻率、百分比、尺寸、大小、量、重量或長度相差多達30%、25%、20%、25%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%或1%之數量、含量、值、數目、頻率、百分比、尺寸、大小、量、重量或長度。

「編碼序列」意謂任何有助於編碼基因之多肽產物的核酸序列。相反，術語「非編碼序列」係指任何無助於編碼基因之多肽產物的核酸序列。

在本說明書整篇中，除非上下文另外要求，否則「包含」一詞將理解為表示包括規定步驟或要素或步驟或要素組，而不排除任何其他步驟或要素或步驟或要素組。

「由...組成」意謂包括且限於跟隨於「由...組成」一詞後之任何事物。因此「由...組成」一詞指示所列要素為必需或強制性的，且不存在其他要素。「基本上由...組成」意謂包括該詞後所列之任何要素，且限於其他不干擾或有助於所列要素在本發明中說明之活性或作用的要素。因此，「基本上由...組成」一詞指示所列要素為必需或強制性的，但其他要素為視情況存在的或可視其是否實質上影響所列要素之活性或作用而存在或不存在。

術語「互補」及「互補性」係指按照鹼基配對規則相關之聚核苷酸(亦即核苷酸序列)。舉例而言，序列「A-G-T」與序列「T-C-A」互補。互補可為「部分的」，其中僅一些核酸鹼基根據鹼基配對規則匹配。或者，核酸之間可存在「完全」或「全」互補。核酸股之間的互補程度對核

酸股之間的雜交效率及強度具有顯著影響。雖然通常需要理想互補，但一些實施例可相對於目標RNA包括一或多個，但較佳6、5、4、3、2或1個錯配。包括寡聚物中任何位置上之變異。在某些實施例中，接近寡聚物末端之序列中之變異一般優於內部之變異，且若存在，則通常在5'及/或3'末端之約6、5、4、3、2或1個核苷酸以內。

術語「細胞穿透肽」或「CPP」可互換使用，且係指陽離子型細胞穿透肽，亦稱作轉運肽、載體肽或肽轉導域。如本文所示之肽具有在指定細胞培養物群體之30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%(包括其間所有整數)細胞中誘導細胞穿透的能力，且在全身性投藥後在活體內允許大分子在多種組織內轉移。

術語「反義寡聚物」或「反義化合物」可互換使用且係指環狀次單位之序列，該等環狀次單位各帶有由次單位間鍵聯所連接之鹼基配對部分，該等次單位間鍵聯使鹼基配對部分藉由華特生-克里克(Watson-Crick)鹼基配對與核酸(通常為RNA)中之目標序列雜交以在目標序列中形成核酸：寡聚物異雙螺旋體。環狀次單位係以核糖或另一戊糖，或在一較佳實施例中以N-嗎啉基(參見下文對N-嗎啉基寡聚物之描述)為基礎。

該種反義寡聚物可經設計以阻斷或抑制mRNA轉譯或抑制天然前mRNA拼接加工，且可稱為「針對」或「靶向」其所雜交之目標序列。在某些實施例中，目標序列包括包含mRNA之AUG起始密碼子、經預加工mRNA之3'或5'拼接位點或分支點的區域。目標序列可處於外顯子或內含子中。拼接位點之目標序列可包括具有經預加工mRNA中正常拼接受體接合點下游之5'末端1至約25個鹼基對的mRNA序列。拼接之較佳目標序列為經預加工mRNA中包括拼接位點或完全包含於外顯子編碼序列內或涵蓋

拼接受體或供體位點之任何區域。當寡聚物以上文所述之方式靶向目標之核酸時，更通常稱該寡聚物「靶向」生物學上相關之目標，諸如蛋白質、病毒或細菌。包括包含SEQ ID NO: 1至569及612至635中之一或多者，基本上由或由SEQ ID NO: 1至569及612至635中之一或多者組成的反義寡聚物。亦包括此等反義寡聚物之變異體，包括與SEQ ID NO: 1至569及612至635中之任一者具有80%、85%、90%、95%、97%、98%或99%(包括其間所有整數)序列一致性或序列同源性之變異型寡聚物，及/或與此等序列有約1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個核苷酸不同之變異體，較佳誘導一或多個選定人類肌縮蛋白外顯子之外顯子略過的彼等變異體。亦包括SEQ ID NO: 584-611及634-635中任一或多者之寡聚物，其包含適合數目之如本文所述之帶電鍵聯(例如每2-5個不帶電鍵聯至多約1個，諸如每10個不帶電鍵聯約4-5個)，及/或其包含亦如本文所述與其相連之富含Arg之肽。

術語「N-嗎啉基寡聚物」或「PMO(磷醯胺酸或磷醯二胺酸N-嗎啉基寡聚物)」係指由N-嗎啉基次單位結構構成之寡核苷酸類似物，其中(i)該等結構係由含磷鍵聯連接於一起，該等含磷鍵聯長1至3個原子，較佳長2個原子，且較佳不帶電或呈陽離子型，其將一個次單位之N-嗎啉基氮與相鄰次單位之5'環外碳聯接，且(ii)各N-嗎啉基環帶有有效藉由鹼基特異性氫鍵結與聚核苷酸中之鹼基結合之嘌呤或嘧啶鹼基配對部分。參見例如圖1A中之結構，其展示較佳磷醯二胺酸鍵聯類型。可對此鍵聯進行改變，只要其不干擾結合或活性即可。舉例而言，與磷連接之氧可用硫取代(硫代磷醯二胺酸)。5'氧可用胺基或經低碳烷基取代之胺基取代。與磷連接之側位氮可未經取代、經(視情況經取代之)低碳烷基單取代或二取代。亦

參見下文對陽離子型鍵聯之論述。N-嗎啉基寡聚物之合成、結構及結合特徵詳述於美國專利第5,698,685號、第5,217,866號、第5,142,047號、第5,034,506號、第5,166,315號、第5,521,063號或第5,506,337號及PCT申請案第PCT/US07/11435號(陽離子型鍵聯)中，該等文獻全部係以引用的方式併入本文中。

嘌呤或嘧啶鹼基配對部分通常為腺嘌呤、胞嘧啶、鳥嘌呤、尿嘧啶、胸腺嘧啶或肌苷。亦包括以下鹼基，諸如吡啶-4-酮、吡啶-2-酮、苯基、假尿嘧啶、2,4,6-三甲氧基苯、3-甲基尿嘧啶、二氫尿苷、蔡基、胺基苯基、5-烷基胞苷(例如5-甲基胞苷)、5-烷基尿苷(例如核糖胸苷)、5-鹵尿苷(例如5-溴尿苷)或6-氮雜嘧啶或6-烷基嘧啶(例如6-甲基尿苷)、丙炔、Q核苷(quesosine)、2-硫尿苷、4-硫尿苷、懷丁苷(wybutosine)、wybutoxosine、4-乙醯基胞苷、5-(羧基羥基甲基)尿苷、5'-羧甲基胺基甲基-2-硫尿苷、5-羧甲基胺基甲基尿苷、 β -D-半乳糖基Q核苷、1-甲基腺苷、1-甲基肌苷、2,2-二甲基鳥苷、3-甲基胞苷、2-甲基腺苷、2-甲基鳥苷、N6-甲基腺苷、7-甲基鳥苷、5-甲氧基胺基甲基-2-硫尿苷、5-甲氧基胺基甲基尿苷、5-甲氧基羰基甲基尿苷、5-甲氧基尿苷、5-甲基-2-硫尿苷、2-甲硫基-N6-異戊烯基腺苷、 β -D-甘露糖基Q核苷、尿苷-5-氧基乙酸、2-硫胞苷、蘇胺酸衍生物及其他鹼基(Burgin等人，1996, *Biochemistry*, 35, 14090；Uhlman及Peyman，同上)。在此態樣中「經修飾鹼基」意謂如上文所說明之除腺嘌呤(A)、鳥嘌呤(G)、胞嘧啶(C)、胸腺嘧啶(T)及尿嘧啶(U)以外之核苷酸鹼基；該等鹼基可用於反義分子中之任何位置。熟習此項技術者應瞭解視寡聚物之用途而定，T與U可互換。舉例而言，在其他更類似RNA之反義化學物質(諸如2'-O-甲基反義寡核苷酸)之狀況下，T鹼

基可展示為U(參見例如序列ID列表)。

「胺基酸次單位」或「胺基酸殘基」可指 α -胺基酸殘基(例如-CO-CHR-NH-)或 β -胺基酸殘基或其他胺基酸殘基(例如-CO-(CH₂)_nCHR-NH-)，其中R為側鏈(其可包括氫)且n為1至6，較佳1至4。

術語「天然存在之胺基酸」係指在自然界中發現之蛋白質中存在的胺基酸，諸如在蛋白質生物合成期間利用之20種(L)-胺基酸以及其他胺基酸，諸如4-羥基脯胺酸、羥基離胺酸、鎖鏈賴胺素(desmosine)、異鎖鏈賴胺素、高半胱胺酸、瓜胺酸及鳥胺酸。術語「非天然胺基酸」係指不存在於自然界中發現之蛋白質中的胺基酸，實例包括 β -丙胺酸(β -Ala或B)、6-胺基己酸(Ahx)及6-胺基戊酸。「非天然胺基酸」之其他實例包括(但不限於)(D)-胺基酸、正白胺酸、正纈胺酸、對氟苯丙胺酸、乙硫胺基酪酸及其類似物，其為熟習此項技術者所知。

「有效量」或「治療有效量」係指治療化合物(諸如反義寡聚物)以單一劑量或以一系列劑量之一部分投與哺乳動物個體之量，其在個體內有效產生所需生理反應或治療作用。所需生理反應之一個實例包括與無反義寡聚物或對照寡聚物相比，主要增加含有缺陷型肌縮蛋白或不含肌縮蛋白之肌肉組織或細胞中之肌縮蛋白的相對功能性或生物活性形式的表現。所需治療作用之實例包括(但不限於)改善肌肉萎縮症之症狀或病變、減少肌肉萎縮症之症狀或病變之進行及減緩肌肉萎縮症之症狀或病變發作。該等症狀之實例包括疲勞、智力遲鈍、肌肉無力、運動技能困難(例如跑、單腳跳、跳躍)、時常跌倒及步行困難。肌肉萎縮症病變之特徵在於例如肌肉纖維損傷及膜滲漏。對於反義寡聚物，此作用通常藉由改變選定目標序列(例如肌縮蛋白)之剪接加工，諸如誘導外顯子略過來達成。

「外顯子」係指編碼蛋白質之限定核酸部分，或在剪接移除經預加工(或前驅)RNA之任一部分後以RNA分子之成熟形式呈現之核酸序列。成熟RNA分子可為信使RNA(mRNA)或非編碼RNA之功能形式(諸如rRNA或tRNA)。人類肌縮蛋白基因具有約75個外顯子。

「內含子」係指不轉譯為蛋白質之核酸區域(於基因內)。內含子為非編碼部分，其轉錄為前驅mRNA(前mRNA)，隨後在成熟RNA形成期間藉由剪接移除。

「外顯子略過」一般係指自指定經預加工RNA移除整個外顯子或其部分，且從而經排除而不存在於成熟RNA(諸如轉譯為蛋白質之成熟mRNA)中的過程。因此，在所表現之蛋白質形式中不存在另外由所略過外顯子編碼的蛋白質部分，通常形成經改變但仍具功能性之蛋白質形式。在某些實施例中，所略過之外顯子為人類肌縮蛋白基因之異常外顯子，其在其另外引起異常拼接之序列中可能含有突變或其他變化。在某些實施例中，所略過之外顯子為肌縮蛋白基因之外顯子1-75中之任一或多者，然而人類肌縮蛋白基因之外顯子44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54及/或55中之任一或多者較佳。

「肌縮蛋白」為桿狀細胞質蛋白，且為經由細胞膜連接肌纖維之細胞骨架與周圍細胞外基質之蛋白質複合物的重要部分。肌縮蛋白含有多個功能域。舉例而言，肌縮蛋白含有大致位於胺基酸14-240之肌動蛋白結合域及大致位於胺基酸253-3040之中心桿結構域。此大型中心結構域係由具有約109個胺基酸之24個收縮蛋白(spectrin)樣參重螺旋元件形成，該等元件與 α 輔肌動蛋白及收縮蛋白具有同源性。重複序列通常間雜有4個富含脯胺酸之非重複區段(亦稱作絞鏈區)。重複序列15與16間隔有似乎提供用於

蛋白水解裂解肌縮蛋白之主要位點的18胺基酸段。大部分重複序列之間的序列一致性在10%-25%之範圍內。一個重複序列含有3個 α -螺旋：1、2及3。 α -螺旋1及3各自由7個螺旋轉角形成，該等螺旋轉角可能經由疏水性介面相互作用形成捲曲螺旋。 α -螺旋2具有較複雜之結構且由以甘胺酸或脯胺酸殘基間隔之具有4個及3個螺旋轉角之區段形成。各重複序列係由2個外顯子編碼，該等外顯子通常在 α -螺旋2之第一部分中之胺基酸47與48之間間雜有內含子。在重複序列之不同位置發現其他內含子，其通常散布於螺旋-3上。肌縮蛋白亦大致在胺基酸3080-3360含有富含半胱胺酸之結構域(包括富含半胱胺酸之區段)(亦即280個胺基酸中15個為半胱胺酸)，其展示與黏液黴菌(盤基網柄菌(*Dictyostelium discoideum*)) α -輔肌動蛋白之C-端結構域具有同源性。羧基端結構域大致位於胺基酸3361-3685。

肌縮蛋白之胺基末端與F-肌動蛋白結合且羧基末端與位於肌膜之肌縮蛋白相關性蛋白質複合物(DAPC)結合。DAPC包括肌營養不良蛋白聚糖(dystroglycan)、肌聚糖(sarcoglycan)、整合素(integrin)及微囊蛋白(caveolin)，且此等組份中任一者之突變均會導致體染色體遺傳性肌營養不良。當缺乏肌縮蛋白時，會使DAPC不穩定，引起成員蛋白含量降低且轉而導致進行性纖維損傷及膜滲漏。在各種形式之肌肉萎縮症，諸如杜顯氏肌肉萎縮症(DMD)及貝克爾肌肉萎縮症(BMD)中，主要歸因於基因序列中導致不正確拼接之突變，致使肌細胞產生改變及功能缺陷型肌縮蛋白形式或根本不產生肌縮蛋白。如上文所述，主要表現缺陷型肌縮蛋白，或完全缺乏肌縮蛋白或肌縮蛋白樣蛋白質會導致快速之肌肉退化進展。在此方面，「缺陷型」肌縮蛋白特徵在於如此項技術中所知某些罹患DMD或BMD之個體產生之肌縮蛋白形式或特徵在於不存在可偵測肌縮蛋白。

表A提供各種肌縮蛋白結構域、涵蓋此等結構域之胺基酸殘基及編碼其之外顯子的說明。

表A：

結構域	次結構域	殘基編號	外顯子
肌動蛋白結合域		14-240	2-8
中心桿結構域		253-3040	8-61
	鉸鏈1	253-327	(8)-9
	重複序列1	337-447	10-11
	重複序列2	448-556	12-14
	重複序列3	557-667	14-16
	鉸鏈2	668-717	17
	重複序列4	718-828	(17)-20
	重複序列5	829-934	20-21
	重複序列6	935-1045	22-23
	重複序列7	1046-1154	(23)- (26)
	重複序列8	1155-1263	26-27
	重複序列9	1264-1367	28-(30)
	重複序列10	1368-1463	30-32
	重複序列11	1464-1568	32-(34)
	重複序列12	1569-1676	34-35
	重複序列13	1677-1778	36-37
	重複序列14	1779-1874	38-(40)
	重複序列15	1875-1973	40-41
	中斷	1974-1991	42
	重複序列16	1992-2101	42-43
	重複序列17	2102-2208	44-45

	重複序列18	2209-2318	46-48
	重複序列19	2319-2423	48-50
	鉸鏈3	2424-2470	50-51
	重複序列20	2471-2577	51-53
	重複序列21	2578-2686	53-(55)
	重複序列22	2687-2802	55-(57)
	重複序列23	2803-2931	57-59
	重複序列24	2932-3040	59-(61)
	鉸鏈4	3041-3112	61-64
富含半胱胺酸之結構域		3080-3360	63-69
	肌營養不良蛋白聚糖結合位點	3080-3408	63-70
	WW結構域	3056-3092	62-63
	EF-手型1	3130-3157	65
	EF-手型2	3178-3206	65-66
	ZZ結構域	3307-3354	68-69
羧基端結構域		3361-3685	70-79
	α 1-營養合成蛋白(alpha1-syntrophin)結合位點	3444-3494	73-74
	β 1-營養合成蛋白結合位點	3495-3535	74-75
	(Leu)6-七肽重複序列	3558-3593	75

如本文中所用，術語「功能」及「功能性」及其類似者係指生物、酶或治療功能。

「功能性」肌縮蛋白一般係指通常與某些罹患DMD或BMD之個體體內存在之改變或「缺陷型」肌縮蛋白形式相比，具有足以降低另外肌肉萎縮症特有之肌肉組織進行性降解之生物活性的肌縮蛋白。在某些實施例中，如根據此項技術中之常規技術所量測，功能性肌縮蛋白可具有野生型

肌縮蛋白活體外或活體內生物活性之約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%(包括其間所有整數)。作為一實例，可根據肌管尺寸、肌原纖維組織(或結構紊亂)、收縮活性及乙醯膽鹼受體之自發聚集來量測活體外肌肉培養物中之肌縮蛋白相關活性(參見例如Brown等人，*Journal of Cell Science*. 112:209-216, 1999)。動物模型亦為研究疾病發病機制之有價值資源且提供測試肌縮蛋白相關活性之手段。2種最廣泛使用之DMD研究動物模型為*mdx*小鼠及金毛獵犬肌肉萎縮症(GRMD)犬，其兩者皆呈肌縮蛋白陰性(參見例如Collins及Morgan, *Int J Exp Pathol* 84: 165-172, 2003)。可使用此等及其他動物模型來量測各種肌縮蛋白之功能活性。包括截短型肌縮蛋白形式，諸如由本發明之某些外顯子略過反義化合物產生之彼等形式。

「基因」意謂佔據染色體上之特定基因座且由轉錄及/或轉譯調控序列及/或編碼區及/或非轉譯序列(亦即內含子、5'及3'非轉譯序列)組成之遺傳單位。

「經分離」意謂材料實質上或基本上不含在其天然狀態下通常伴隨其存在之組份。舉例而言，如本文所用之「經分離聚核苷酸」可指經純化或移除在天然存在之狀態下側接其之序列的聚核苷酸，例如已移除通常與DNA片段鄰接之序列的DNA片段。

「增強」或「增加」或「刺激」一般係指相較於在無反義化合物之情況下或由對照化合物引起之反應，一或多種反義化合物或組合物在細胞或個體中產生或引起較大生理反應(亦即下游效應)的能力。可量測生理反應可包括功能性肌縮蛋白形式表現增加或肌肉組織中之肌縮蛋白相關生物活性增加以及其他由對此項技術之瞭解及本文中之描述而明顯的反應。亦

可量測增加之肌肉功能，包括肌肉功能增加或改善約1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%。亦可量測表現功能性肌縮蛋白之肌肉纖維的百分比，包括約1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%之肌肉纖維的肌縮蛋白表現增加。舉例而言，已展示若25%-30%之纖維表現肌縮蛋白，則會出現約40%肌肉功能改善(參見例如DelloRusso等人，*Proc Natl Acad Sci USA* 99: 12979-12984, 2002)。「增加」或「增強」量通常為「統計顯著」量，且可包括1.1、1.2、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、30、40、50或更多倍(例如500、1000倍)(包括其間且大於1之所有整數及小數點，例如1.5、1.6、1.7、1.8等)於在無反義化合物(不存在藥劑)情況下或由對照化合物產生之量的增加。

術語「降低」或「抑制」一般可指如根據診斷技術中之常規技術所量測，一或多種本發明反義化合物「減弱」相關生理或細胞反應(諸如本文所述之疾病或病狀之症狀)之能力。相關生理或細胞反應(活體內或活體外)對於熟習此項技術者應顯而易見，且可包括肌肉萎縮症之症狀或病變減輕，或缺陷型肌縮蛋白形式(諸如罹患DMD或BMD之個體體內表現之已改變肌縮蛋白形式)表現減少。與在無反義化合物之情況下或由對照組合物產生之反應相比，反應之「減弱」可在統計上顯著，且可包括減弱1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、

13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%(包括其間所有整數)。

「同源性」係指相同或構成保守取代之胺基酸的百分比數。同源性可使用序列比較程式(諸如GAP)來測定(Deveraux等人, 1984, *Nucleic Acids Research* 12, 387-395)。以此方式, 可藉由將間隙插入比對來比較具有與本文中引用之彼等序列相似或實質上不同長度之序列, 該等間隙例如由GAP所用之比較算法來確定。

如本文所用之陳述語「序列一致性」(或例如包含「序列與.....50%一致」)係指在比較窗上序列以核苷酸對核苷酸或胺基酸對胺基酸為基礎相同的程度。因此, 「序列一致性百分比」可藉由在比較窗上比較2個經最佳對準之序列, 測定兩個序列中存在相同核酸鹼基(例如A、T、C、G、I)或相同胺基酸殘基(例如Ala、Pro、Ser、Thr、Gly、Val、Leu、Ile、Phe、Tyr、Trp、Lys、Arg、His、Asp、Glu、Asn、Gln、Cys及Met)的位置數目以得到匹配位置之數目, 用匹配位置數目除以比較窗中之位置總數(亦即窗尺寸)且將結果乘以100, 得到序列一致性之百分比來計算。

用於描述兩個或兩個以上聚核苷酸或多肽之間的序列關係之術語包括「參照序列」、「比較窗」、「序列一致性」、「序列一致性百分比」及「實質一致性」。「參照序列」之長度為至少8個或10個, 但常為15個至18個且經常為至少25個單體單元(包括核苷酸及胺基酸殘基)。由於2個聚核苷酸可能各自包含(1)在2個聚核苷酸之間相似之序列(亦即, 僅完全聚核苷酸序列之一部分)及(2)在2個聚核苷酸之間相異之序列, 所以2個(或

2個以上)聚核苷酸之間的序列比較通常藉由在「比較窗」上比較2個聚核苷酸之序列以鑑別並比較具有序列相似性之局部區域來進行。「比較窗」係指具有至少6個連續位置(通常約50個至約100個，更通常約100個至約150個)之概念區段，其中在最佳對準序列與具有相同數目之連續位置的參照序列後，比較該2個序列。對於最佳對準2個序列，比較窗可包含與參照序列(其不包含添加或缺失)相比約20%或20%以下之添加或缺失(亦即間隙)。用於對準比較窗之最佳序列對準可藉由電腦化執行算法(威斯康星遺傳學軟體包版本7.0(Wisconsin Genetics Software Package Release 7.0，Genetics Computer Group, 575 Science Drive Madison, WI, USA)中之GAP、BESTFIT、FASTA及TFASTA)或藉由檢驗及由所選各種方法中之任一者所產生之最佳對準(亦即在比較窗上得到最高同源性百分比)來進行。亦可參考如例如由Altschul等人，1997, *Nucl. Acids Res.* 25:3389揭示之BLAST程式家族。序列分析之詳細論述可見於Ausubel等人，「Current Protocols in Molecular Biology,」 John Wiley & Sons Inc, 1994-1998, 第15章之第19.3單元。

「治療」個體(例如哺乳動物，諸如人類)或細胞可包括用於試圖改變個體或細胞之天然進程的任何類型之介入。治療包括(但不限於)投與醫藥組合物且可以預防形式或在病理事件開始或與病原體接觸後進行。治療包括對與肌縮蛋白相關之疾病或病狀之症狀或病變(如在某些形式之肌肉萎縮症中)的任何所需作用，且可包括例如所治療疾病或病狀之一或多個可量測標誌之最小改變或改善。亦包括「預防性」治療，其可關於降低所治療疾病或病狀之進展速率，延遲彼疾病或病狀之發作或降低其發作之嚴重度。「治療」或「預防」不一定表明完全根除、治癒或預防疾病或病狀或

其相關症狀。

因此，包括藉由向有需要之個體投與視情況作為醫藥調配物或劑型之一部分的一或多種本發明反義寡聚物(例如SEQ ID NO: 1至569及612至635及其變異體)治療肌肉萎縮症(諸如DMD及BMD)之方法。亦包括藉由投與一或多種反義寡聚物來在個體中誘導外顯子略過之方法，其中該外顯子為肌縮蛋白基因、較佳人類肌縮蛋白基因之外顯子44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54及/或55之一。如本文所用之「個體」包括展現症狀或具有展現症狀之風險的任何動物，該症狀可用本發明之反義化合物來治療，諸如患有DMD或BMD或與此等病狀相關症狀中之任一者(例如肌肉纖維損失)或具有患上DMD或BMD或與此等病狀相關症狀中之任一者之風險的個體。適合個體(患者)包括實驗室動物(諸如小鼠、大鼠、家兔或天竺鼠)、農畜及家畜或寵物(諸如貓或犬)。包括非人類靈長類動物，且較佳為人類患者。

亦包括能夠表現本發明之寡聚肌縮蛋白靶向序列的載體傳遞系統，諸如表現如本文中所述，包含SEQ ID NO: 1至569及612至635中任一或多者或其變異體之聚核苷酸序列的載體。「載體」或「核酸構築體」意謂來源於例如其中可插入或選殖聚核苷酸之質體、噬菌體、酵母或病毒的聚核苷酸分子，較佳DNA分子。載體較佳含有一或多個獨特限制性位點且能夠在包括目標細胞或組織或其祖細胞或組織之規定宿主細胞中自主複製或能夠與規定宿主之基因組整合以使所選殖之序列可複製。因此，載體可為自主複製載體，亦即以染色體外實體形式存在之載體，其複製與染色體複製無關，例如線性或閉環狀質體、染色體外元件、極微染色體或人工染色體。載體可含有任何確保自體複製之構件。或者，載體可為在引入宿主細

胞中時整合至基因組中且連同所整合之染色體一起複製之載體。

載體或核酸構築體系統可包含單一載體或質體共同含有待引入至宿主細胞基因組中之總DNA之兩種或兩種以上載體或質體或轉座子。通常應視載體與載體所引入之宿主細胞的相容性來選擇載體。在本發明狀況下，載體或核酸構築體較佳為在哺乳動物細胞(諸如肌細胞)中具有可操作性之載體或核酸構築體。載體亦可包括可用於選擇或鑑別適合轉型體或轉染體之選擇標誌，諸如抗生素或藥物抗性基因，或報導基因(亦即綠色螢光蛋白、螢光素酶)。例示性傳遞系統可包括病毒載體系統(亦即病毒介導之轉導)，包括(但不限於)反轉錄病毒(例如豆狀病毒)載體、腺病毒載體、腺相關病毒載體及疱疹病毒載體及其他此項技術中已知之病毒載體。

如本文所用之術語「可操作連接」意謂使寡聚物編碼序列處於啟動子之調控控制下，該啟動子接著控制寡聚物之轉錄。

野生型基因或基因產物為在族群中最常觀察到之基因或基因產物且因此任意稱為該基因之「正常」或「野生型」形式。

「烷基」或「伸烷基」係指含有1至18個碳之飽和直鏈或分支鏈烴基。實例包括(但不限於)甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第三丁基、正戊基及正己基。術語「低碳烷基」係指含有1與8個之間的碳之如本文定義之烷基。

「烯基」係指含有2至18個碳且包含至少一個碳碳雙鍵之不飽和直鏈或分支鏈烴基。實例包括(但不限於)乙烯基、丙烯基、異丙烯基、丁烯基、異丁烯基、第三丁烯基、正戊烯基及正己烯基。術語「低碳烯基」係指含有2與8個之間的碳之如本文定義之烯基。

「炔基」係指含有2至18個碳且包含至少一個碳碳參鍵之不飽和直鏈

或分支鏈烴基。實例包括(但不限於)乙炔基、丙炔基、異丙炔基、丁炔基、異丁炔基、第三丁炔基、戊炔基及己炔基。術語「低碳炔基」係指含有2與8個之間的碳之如本文定義之炔基。

「環烷基」係指單環或多環烷基。實例包括(但不限於)環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。

「芳基」係指含有5至18個碳且具有一或多個閉合環之環狀芳族烴部分。實例包括(但不限於)苯基、苯甲基、萘基、蒽基、菲基(phenanthracenyl)及聯苯。

「芳烷基」係指式RaRb之基團，其中Ra為如上文定義之伸烷基鏈且Rb為一或多個如上文定義之芳基，例如苯甲基、二苯基甲基及其類似基團。

「硫烷氧基」係指式-SRc之基團，其中Rc為如本文定義之烷基。術語「低碳硫烷氧基」係指含有1與8個之間的碳之如本文定義之烷氧基。

「烷氧基」係指式-ORda之基團，其中Rd為如本文定義之烷基。術語「低碳烷氧基」係指含有1與8個之間的碳之如本文定義之烷氧基。烷氧基之實例包括(但不限於)甲氧基及乙氧基。

「烷氧基烷基」係指經烷氧基取代之烷基。

「羰基」係指基團-C(=O)-。

「胍基」係指基團H₂N(C=NH₂)-NH-。

「甲脒基」係指基團H₂N(C=NH₂)CH-。

「胺基」係指基團-NH₂。

「烷基胺基」係指式-NHRd或-NRdRd之基團，其中各Rd獨立地為如本文定義之烷基。術語「低碳烷基胺基」係指含有1與8個之間的碳之如

本文定義之烷基胺基。

「雜環」意謂飽和、不飽和或芳族5員至7員單環，或7員至10員雙環雜環，且其含有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子，且其中氮及硫雜原子可視情況經氧化，且氮雜原子可視情況經季胺化，包括任何上述雜環與苯環稠合之雙環。雜環可經由任何雜原子或碳原子連接。雜環包括如下文所定義之雜芳基。因此，除下文所列之雜芳基以外，雜環亦包括嗎啉基、吡咯啉酮基、吡咯啉基、哌啉基、哌嗪基、乙內醯脲基、戊內醯胺基、環氧乙基、氧雜環丁基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、四氫吡啶基、四氫噻吩基、四氫硫哌喃基、四氫嘧啶基、四氫硫哌喃基及其類似基團。

「雜芳基」意謂具有5員至10員且具有至少一個選自氮、氧及硫之雜原子且含有至少一個碳原子之芳族雜環，包括單環及雙環系統。代表性雜芳基為吡啶基、呋喃基、苯并呋喃基、噻吩基、苯并噻吩基、喹啉基、吡咯基、吲哚基、噁唑基、苯并噁唑基、咪唑基、苯并咪唑基、噻唑基、苯并噻唑基、異噁唑基、吡唑基、異噻唑基、噻嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、吡啶基、酞嗪基及喹啉基。

術語「視情況經取代之烷基」、「視情況經取代之烯基」、「視情況經取代之烷氧基」、「視情況經取代之硫烷氧基」、「視情況經取代之烷基胺基」、「視情況經取代之低碳烷基」、「視情況經取代之低碳烯基」、「視情況經取代之低碳烷氧基」、「視情況經取代之低碳硫烷氧基」、「視情況經取代之低碳烷基胺基」及「視情況經取代之雜環基」意謂當取代時，至少一個氫原子經取代基置換。在側氧基取代基(=O)之狀況下，2個氫原子經置換。在此方面，取代基包括：氘、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之芳基、

視情況經取代之雜環、視情況經取代之環烷基、側氧基、鹵素、-CN、-OR_x、NR_xR_y、NR_xC(=O)R_y、NR_xSO₂R_y、-NR_xC(=O)NR_xR_y、C(=O)R_x、C(=O)OR_x、C(=O)NR_xR_y、-SO_mR_x及-SO_mNR_xR_y，其中m為0、1或2，R_x及R_y相同或不同且獨立地為氫、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜環或視情況經取代之環烷基，且該視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜環及視情況經取代之環烷基取代基各自可進一步經一或多個側氧基、鹵素、-CN、-OR_x、NR_xR_y、NR_xC(=O)R_y、NR_xSO₂R_y、-NR_xC(=O)NR_xR_y、C(=O)R_x、C(=O)OR_x、C(=O)NR_xR_y、-SO_mR_x及-SO_mNR_xR_y取代。

構建反義寡核苷酸

在圖1A-1C中說明具有含磷主鏈鍵聯之N-嗎啉基寡核苷酸之實例。磷醯二胺酸連接之N-嗎啉基寡核苷酸(諸如圖1C中所示)尤其較佳，其根據本發明之一態樣經修飾以含有帶正電基團，較佳佔其主鏈鍵聯之10%-50%。具有不帶電主鏈鍵聯之N-嗎啉基寡核苷酸及其製備(包括反義寡核苷酸)詳述於例如(Summerton及Weller 1997)及共同擁有之美國專利第5,698,685號、第5,217,866號、第5,142,047號、第5,034,506號、第5,166,315號、第5,185,444號、第5,521,063號及第5,506,337號中，該等文獻全部皆以引用的方式明確併入本文中。

基於N-嗎啉基之次單位的重要特性包括：1)能夠藉由穩定、不帶電或帶正電主鏈鍵聯以寡聚形式連接；2)能夠支撐核苷酸鹼基(例如腺嘌呤、胞嘧啶、鳥嘌呤、胸苷、尿嘧啶及肌苷)使得所形成之聚合物可與互

補鹼基目標核酸(包括目標RNA)雜交，對於相對較短之寡核苷酸(例如10-15個鹼基)， T_m 值高於約 45°C ；3)能使寡核苷酸主動或被動轉運至哺乳動物細胞中；及4)能使反義寡核苷酸：RNA異雙螺旋體分別抵抗核糖核酸酶及核糖核酸酶H降解。

所主張標的物之反義寡核苷酸之例示性主鏈結構包括圖1D-G中所示之N-嗎啉基次單位類型，其各自自由不帶電或帶正電之含磷次單位鍵聯連接。圖1D展示形成5原子重複單元主鏈之含磷鍵聯，其中N-嗎啉基環由單原子磷醯胺鍵聯連接。圖1E展示形成6原子重複單元主鏈之鍵聯。在此結構中，連接5'-N-嗎啉基碳與磷基團之原子Y可為硫、氮、碳或較佳為氧。磷側位之X部分可為氟、烷基或經取代烷基、烷氧基或經取代烷氧基、硫烷氧基或經取代硫烷氧基或未經取代、經單取代或經二取代之氮，包括環狀結構，諸如嗎啉或哌啶。烷基、烷氧基及硫烷氧基較佳包括1-6個碳原子。Z部分為硫或氧，且較佳為氧。

圖1F及1G中所示之鍵聯係為7原子單元長之主鏈而設計。在結構1F中，X部分係如結構1E中，且Y部分可為亞甲基、硫或較佳為氧。在結構1G中，X及Y部分係如結構1E中。尤其較佳N-嗎啉基寡核苷酸包括由圖1E中所示之形式的N-嗎啉基次單位結構構成之N-嗎啉基寡核苷酸，其中X為 NH_2 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、視情況經取代之1-哌嗪基或其他帶電基團，Y為O且Z為O。

如上文所述，不帶電或實質上不帶電之寡核苷酸可根據本發明之一態樣經修飾以包括帶電鍵聯，例如每2-5個不帶電鍵聯至多約1個帶電鍵聯，諸如每10個不帶電鍵聯約4-5個帶電鍵聯。當約25%(包括約20%至約30%)之主鏈鍵聯為陽離子型鍵聯時，可見最佳反義活性改良。亦包括約

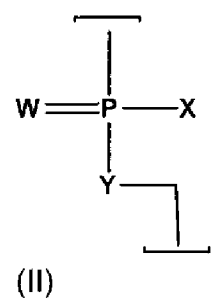
35%、40%、45%、50%、55%、60%(包括其間所有整數)或更多主鏈鍵聯為陽離子型鍵聯的寡聚物。在存在少量(例如5%或10%-20%)陽離子型鍵聯之情況下亦觀察到增強作用。

寡核苷酸類似物中實質上不帶電之含磷主鏈通常為如下之主鏈，其中大部分次單位鍵聯(例如其鍵聯之50%-100%之間，通常至少60%至100%或75%或80%)在生理pH值下不帶電且含有單個磷原子。

為支持本發明進行之其他實驗指示，在一些狀況下，在增加陽離子型主鏈電荷之情況下觀察到之增強可藉由使大部分電荷分布接近於反義寡核苷酸之「中心區」主鏈鍵聯來進一步增強，例如在具有8個陽離子型主鏈鍵聯之20聚體寡核苷酸中，使至少70%之此等帶電鍵聯定位於10個最中心鍵聯中。

反義化合物可藉由逐步固相合成，使用上文及下文關於合成具有不帶電及陽離子型主鏈鍵聯之混合物的寡核苷酸引用之參考文獻中詳述之方法來製備。在一些狀況下，可能需要將其他化學部分添加至反義化合物中以例如增強藥物動力學或利於捕獲或偵測該化合物。根據標準合成方法，通常可使該種部分與寡聚物末端共價連接。舉例而言，添加聚乙二醇部分或其他親水性聚合物(例如具有10-100個單體次單位之聚合物)可適用於增強溶解性。一或多個帶電基團(例如陰離子型帶電基團，諸如有機酸)可增強細胞攝取。出於偵測之目的，可連接報導部分，諸如螢光素或放射性標記基團。或者，與寡聚物連接之報導標記可為能夠結合經標記抗體或抗生蛋白鏈菌素之配位體，諸如抗原或生物素。在選擇用於連接或修飾反義化合物之部分時，一般必然需要選擇具有生物相容性且可能為個體所耐受而不存在不合需要副作用之基團的化合物。

如上文所述，反義化合物可經構建以包含選定數目之與上文所述類型之不帶電鍵聯交替之陽離子型鍵聯。不帶電及陽離子型次單位間鍵聯皆較佳為具有結構(II)之含磷鍵聯：



其中
W為-S-或-O-，且較佳為-O-，
X為-NR¹R²或-OR⁶，
Y為-O-或-NR⁷，且

寡聚物中之該鍵聯各自選自：

(a)不帶電鍵聯(a)，其中R¹、R²、R⁶及R⁷各自獨立地選自氫及低碳烷基；

(b1)陽離子型鍵聯(b1)，其中X為-NR¹R²且Y為-O-，且-NR¹R²表示視情況經取代之哌嗪基部分，使得R¹R²為-CHRCHRN(R³)(R⁴)CHRCHR-，其中：

各R獨立地為H或-CH₃，

R⁴為H、-CH₃或電子對，且

R³係選自H、視情況經取代之低碳烷基、-C(=NH)NH₂、-Z-L-NHC(=NH)NH₂及[-C(=O)CHR'NH]_mH，其中：Z為-C(=O)-或直接鍵，L為至多18個原子長，較佳至多12個原子長且更佳至多8個原子長之視情況選用之連接基團，具有選自視情況經取代之烷基、視情況經取代之

烷氧基及視情況經取代之烷基胺基的鍵， R' 為天然存在胺基酸之側鏈或其單碳或雙碳同系物，且 m 為1至6，較佳為1至4；

(b2)陽離子型鍵聯(b2)，其中 X 為 $-NR^1R^2$ 且 Y 為 $-O-$ ， R^1 為 H 或 $-CH_3$ ，且 R^2 為 $LNR^3R^4R^5$ ，其中 L 、 R^3 及 R^4 係如上文所定義，且 R^5 為 H 、視情況經取代之低碳烷基或視情況經取代之低碳(烷氧基)烷基；及

(b3)陽離子型鍵聯(b3)，其中 Y 為 $-NR^7$ 且 X 為 $-OR^6$ ，且 R^7 為 $LNR^3R^4R^5$ ，其中 L 、 R^3 、 R^4 及 R^5 係如上文所定義，且 R^6 為 H 或視情況經取代之低碳烷基；且

至少一個該鍵聯係選自陽離子型鍵聯(b1)、(b2)及(b3)。

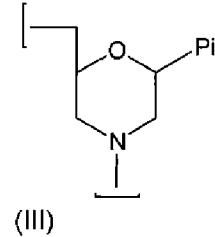
較佳地，寡聚物包括至少兩個連續的(a)型鍵聯(亦即不帶電鍵聯)。在其他實施例中，寡聚物中至少5%之鍵聯為陽離子型鍵聯(亦即(b1)、(b2)或(b3)型)，舉例而言，10%至60%，且較佳20%-50%鍵聯可為陽離子型鍵聯。

在一實施例中，至少一個鍵聯為(b1)型鍵聯，其中，較佳地，各 R 為 H ， R^4 為 H 、 $-CH_3$ 或電子對，且 R^3 係選自 H 、視情況經取代之低碳烷基、 $-C(=NH)NH_2$ 及 $-C(=O)-L-NHC(=NH)NH_2$ 。 R^3 之後兩個實施例分別提供直接與哌嗪環連接或側接至連接基團 L 的胍基部分。為便於合成，如所示， R^3 中之代號 Z 較佳為 $-C(=O)-$ 。

如上文所述，連接基團 L 在其主鏈中含有選自視情況經取代之烷基、視情況經取代之烷氧基及視情況經取代之烷基胺基的鍵，其中 L 中之末端原子(例如與羰基或氮鄰接之彼等原子)為碳原子。儘管分支鍵聯為可能的，但連接基團較佳未分支。在一實施例中，連接基團為直鏈烷基連接基團。該種連接基團可具有結構 $-(CH_2)_n-$ ，其中 n 為1-12，較佳為2-8，且更

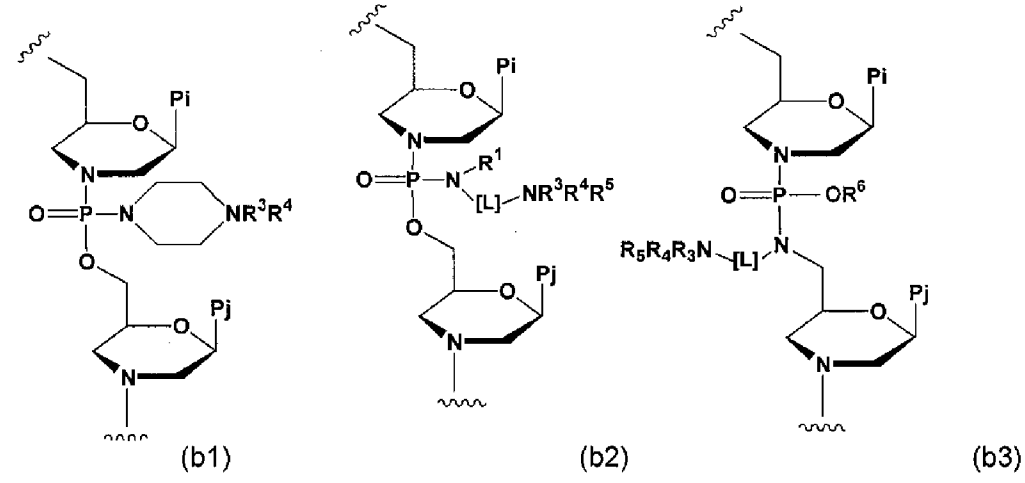
佳為2-6。

N-嗎啉基次單位具有以下結構(III)：



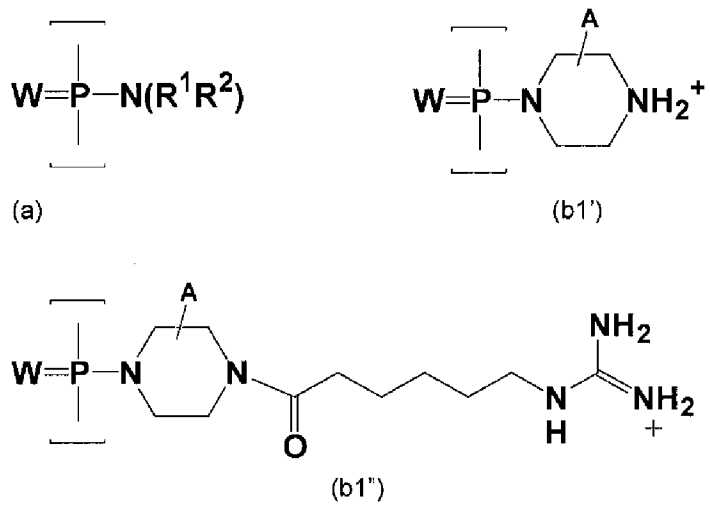
其中Pi為鹼基配對部分，且上文所述之鍵聯將(III)之氮原子與相鄰次單位之5'碳連接。鹼基配對部分Pi可相同或不同，且一般經設計以提供與目標核酸結合之序列。

使用上述(b1)、(b2)及(b3)型鍵聯之實施例連接N-嗎啉基次單位(III)可如下以圖式方式說明：



較佳地，寡聚物中之所有陽離子型鍵聯具有相同類型，亦即所有皆為(b1)型，所有皆為(b2)型，或所有皆為(b3)型。

在其他實施例中，陽離子型鍵聯係選自如下文所示之鍵聯(b1')及(b1'')，其中(b1')在本文中稱作「Pip」鍵聯且(b1'')在本文中稱作「GuX」鍵聯：



在上述結構中，W為S或O，且較佳為O；R¹及R²各自獨立地選自氫及視情況經取代之低碳烷基，且較佳為甲基；且A表示在(b1')及(b1'')中一或多個碳原子上之氫或非干擾性取代基(亦即對寡聚物與其預定目標結合之能力無不利影響的取代基)。較佳地，哌嗪環中之環碳係未經取代；然而，哌嗪環之環碳可包括非干擾性取代基，諸如甲基或氟。較佳地，至多一或兩個碳原子經如此取代。

在其他實施例中，至少10%之鍵聯為(b1')或(b1'')型鍵聯，舉例而言，10%-60%且較佳20%至50%之鍵聯可為(b1')或(b1'')型鍵聯。

在其他實施例中，寡聚物不含上述(b1')型鍵聯。或者，寡聚物不含各R為H，R³為H或-CH₃，且R⁴為H、-CH₃或電子對的(b1)型鍵聯。

如下文所進一步描述，N-嗎啉基次單位亦可由非磷基次單位間鍵聯連接，其中至少一個鍵聯經如上文所述之側位陽離子型基團修飾。

可使用在未經修飾狀態下不帶電而亦可帶有側位胺取代基之其他寡核苷酸類似鍵聯。舉例而言，N-嗎啉基環上之5'氮原子可用於磺醯胺鍵聯或脲鍵聯(其中，磷分別經碳或硫置換)中且可以與上述結構(b3)中5'氮原子相似之方式修飾。

提供具有任何數目陽離子型鍵聯的寡聚物，包括完全陽離子型連接

之寡聚物。然而較佳地，寡聚物部分帶電(例如10%-80%)。在較佳實施例中，約10%至60%，且較佳20%至50%之鍵聯為陽離子型鍵聯。

在一實施例中，陽離子型鍵聯沿主鏈散布。部分帶電之寡聚物較佳含有至少兩個連續不帶電鍵聯，亦即寡聚物沿其整個長度較佳不具有嚴格交替之模式。

亦考慮具有陽離子型鍵聯之嵌段及不帶電鍵聯之嵌段的寡聚物；舉例而言，不帶電鍵聯之中心嵌段可側接有陽離子型鍵聯之嵌段，或反之亦然。在一實施例中，寡聚物具有長度大致相等之5'、3'及中心區域，且陽離子型鍵聯在中心區域中之百分比大於約50%，較佳大於約70%。

用於反義應用中之寡聚物的長度一般在約10個至約40個次單位，更佳約10個至30個次單位，且通常15-25個鹼基之範圍內，包括具有10個、11個、12個、13個、14個、15個、16個、17個、18個、19個、20個、21個、22個、23個、24個、25個、26個、27個、28個、29個、30個、31個、32個、33個、34個、35個、36個、37個、38個、39個或40個鹼基之寡聚物。在某些實施例中，具有19-20個次單位(適用於反義化合物之長度)之本發明寡聚物理想地可具有2至10個(例如4至8個)陽離子型鍵聯且其餘鍵聯為不帶電鍵聯。具有14-15個次單位之寡聚物理想地可具有2至7個(例如3至5個)陽離子型鍵聯且其餘鍵聯為不帶電鍵聯。

各N-嗎啉基環結構支撐鹼基配對部分以形成鹼基配對部分之序列，其通常經設計以與細胞中或所治療個體之選定反義目標雜交。鹼基配對部分可為在天然DNA或RNA中存在之嘌呤或嘧啶(例如A、G、C、T或U)或其類似物，諸如次黃嘌呤(核苷肌苷之鹼基組份)或5-甲基胞嘧啶。

肽轉運體

本發明之反義化合物可包括與有效增強化合物轉運至細胞中的富含精胺酸之肽轉運部分結合之寡核苷酸部分。如例如圖1B及1C中所示，轉運部分較佳連接至寡聚物末端。肽轉運部分較佳包含6至16個選自X'次單位、Y'次單位及Z'次單位之次單位，

其中：

(a)各X'次單位獨立地表示離胺酸、精胺酸或精胺酸類似物，該類似物為包含結構 $R^1N=C(NH_2)R^2$ 之側鏈的陽離子性 α -胺基酸，其中 R^1 為H或R； R^2 為R、 $-NH_2$ 、 $-NHR$ 或 $-NR_2$ ，其中R為視情況經取代之低碳烷基或視情況經取代之低碳烯基； R^1 與 R^2 可聯接於一起形成環；且該側鏈係經由 R^1 或 R^2 與該胺基酸連接；

(b)各Y'次單位獨立地表示中性胺基酸 $-C(=O)-(CHR)_n-NH-$ ，其中n為2至7且各R獨立地為H或甲基；及

(c)各Z'次單位獨立地表示具有中性芳烷基側鏈之 α -胺基酸；

其中該肽包含由 $(X'Y'X')_p$ 、 $(X'Y')_m$ 及/或 $(X'Z'Z')_p$ 中至少一者表示之序列，其中p為2至5且m為2至8。某些實施例包括獨立地選自 $(X'Y'X')_p$ 、 $(X'Y')_m$ 及/或 $(X'Z'Z')_p$ 之各種組合，包括例如具有序列 $(X'Y'X')(X'Z'Z')(X'Y'X')(X'Z'Z')$ (SEQ ID NO: 637)之肽。

在所選實施例中，對於各X'，如在胺基酸次單位精胺酸(Arg)中，側鏈部分為胍基。在某些實施例中，各Y'獨立地為 $-C(=O)-(CH_2)_n-CHR-NH-$ ，其中n為2至7且R為H。舉例而言，當n為5且R為H時，Y'為6-胺基己酸次單位，本文中縮寫為Ahx；當n為2且R為H時，Y'為 β -丙胺酸次單位，本文中縮寫為B。某些實施例係關於具有不同中性胺基酸之組合的載體肽，包括例如包含序列 $-RahxRRBRRAhxRRBRAhx-B-$ (SEQ ID NO:

578)之肽，其含有β-丙胺酸及6-胺基己酸。

較佳之此類型肽包括彼等包含與單個Y'次單位交替之精胺酸二聚體的肽，其中Y'較佳為Ahx或B或兩者。實例包括具有式(RY'R)_p及/或式(RRY')_p之肽，其中p為1至2至5且其中Y'較佳為Ahx。在一實施例中，Y'為6-胺基己酸次單位，R為精胺酸且p為4。某些實施例包括(RY'R)_p及(RRY')_p中至少兩者的各種線性組合，包括例如具有序列(RY'R)(RRY')(RY'R)(RRY')(SEQ ID NO: 638)或(RRY')(RY'R)(RRY')(SEQ ID NO: 639)之說明性肽。涵蓋其他組合。在另一說明性實施例中，各Z'為苯丙胺酸，且m為3或4。

如例如圖1B及1C中所示，結合肽較佳經由連接子Ahx-B與寡聚物末端連接，其中Ahx為6-胺基己酸次單位且B為β-丙胺酸次單位。

在所選實施例中，對於各X'，側鏈部分獨立地選自由胍基(HN=C(NH₂)NH-)、甲脒基(HN=C(NH₂)CH-)、2-胺基二氫嘧啶基、2-胺基四氫嘧啶基、2-胺基吡啶基及2-胺基嘧啶酮基組成之群，且其較佳選自胍基及甲脒基。在一實施例中，如在胺基酸次單位精胺酸(Arg)中，側鏈部分為胍基。

在某些實施例中，Y'次單位可因無X'次單位插入Y'次單位之間而連續，或單獨散布於X'次單位之間。在某些實施例中，連接次單位可介於Y'次單位之間。在一實施例中，Y'次單位處於轉運體末端；在其他實施例中，其側接有X'次單位。在其他較佳實施例中，各Y'為-C(=O)-(CH₂)_n-CHR-NH-，其中n為2至7且R為H。舉例而言，當n為5且R為H時，Y'為6-胺基己酸次單位，本文中縮寫為Ahx。在此基團之所選實施例中，如在精胺酸次單位中，各X'包含胍基側鏈部分。較佳之此類型肽包括彼等包含與

單個Y'次單位交替之精胺酸二聚體的肽，其中Y'較佳為Ahx。實例包括具有式(RY'R)₄或式(RRY')₄之肽，其中Y'較佳為Ahx。在後者狀況下，如例如圖1B及1C中所示，核酸類似物較佳與末端Y'次單位(較佳處於C末端)連接。較佳連接子具有結構AhxB，其中Ahx為6-胺基己酸次單位且B為β-丙胺酸次單位。

相對於在不存在連接轉運部分之情況下對寡聚物之攝取，及相對於藉由缺乏疏水性次單位Y'之連接轉運部分的攝取，如上文所述之轉運部分已展示大大增強所連接寡聚物進入細胞。在哺乳動物細胞對化合物之攝取中，相對於藉由缺乏疏水性次單位Y'之連接轉運部分的藥劑攝取，該增強之攝取較佳經證明增加至少2倍，且較佳增加4倍。相對於非結合型化合物，攝取較佳增強至少20倍，且更佳增強40倍。

轉運部分之另一益處為其預期能夠使反義化合物與其目標核酸序列之間的雙鏈體穩定，可能藉由帶正電轉運部分與帶負電核酸之間的靜電相互作用來達成。如上文所述，轉運體中帶電次單位之數目低於14，且較佳介於8與11之間，因為過高帶電次單位數目可能導致序列特異性降低。

使用富含精胺酸之肽轉運體(亦即細胞穿透肽)尤其適用於實施本發明。某些肽轉運體已展示高度有效地將反義化合物傳遞至原生細胞(包括肌細胞)內(Marshall, Oda等人，2007；Jearawiriyapaisarn, Moulton等人，2008；Wu, Moulton等人，2008)。此外，與其他肽轉運體(諸如穿膜肽(Penetratin)及Tat肽)相比，本文所述之肽轉運體當與反義PMO結合時，表現增強之改變若干基因轉錄物之拼接的能力(Marshall, Oda等人，2007)。以下表3中所列之P007、CP06062及CP04057轉運肽(分別為SEQ ID NO: 573、578及577)尤其較佳。

以下在下表B中給出例示性肽轉運體(包括連接子(B或AhxB))。較佳序列為彼等命名為CP06062(SEQ ID NO: 578)、P007(SEQ ID NO: 573)及CP04057(SEQ ID NO: 577)之序列。

表B.用於細胞內傳遞PMO之例示性肽轉運體

肽	序列(N-端至C-端)	SEQ ID NO:
rTAT	RRRQRRKKRC	570
R ₉ F ₂	RRRRRRRRFFFC	571
(RAhx) ₄ B	RAhxRAhxRAhxRAhxB	572
(RAhxR) ₄ Ahx B ; (P007)	RAhxRAhxRAhxRAhxRAhx B	573
(AhxRR) ₄ Ahx B	AhxRAhxRAhxRAhxRAhx B	574
(RAhx) ₆ B	RAhxRAhxRAhxRAhxRAhxRAhx B	575
(RAhx) ₈ B	RAhxRAhxRAhxRAhxRAhxRAhxRAhx B	576
(RAhxR) ₅ Ahx B (CP05057)	RAhxRAhxRAhxRAhxRAhxRAhxRAhx B	577
(RAhxRRBR) ₂ Ahx B ; (CP06062)	RAhxRRBRRAhxRRBRAhx B	578
MSP	ASSLNIA	579

調配物

在某些實施例中，本發明提供適用於治療性傳遞如本文所述之反義寡聚物的調配物或組合物。因此，在某些實施例中，本發明提供醫藥學上可接受之組合物，其包含與一或多種醫藥學上可接受之載劑(添加劑)及/或稀釋劑一起調配的治療有效量之本文所述之一或多種寡聚物。雖然有可能單獨投與本發明之寡聚物，但較佳以醫藥調配物(組合物)形式投與化合物。

傳遞核酸分子之方法描述於例如 Akhtar 等人，1992, *Trends Cell*

Bio., 2:139 及 *Delivery Strategies for Antisense Oligonucleotide Therapeutics*, Akhtar編；Sullivan等人，PCT WO 94/02595中。可使用此等及其他方案來傳遞實際上任何核酸分子，包括本發明之經分離寡聚物。

如下文所詳述，本發明之醫藥組合物可經特定調配供以固體或液體形式投與，包括彼等適於以下之固體或液體形式：(1)經口投藥，例如灌服劑(水性或非水性溶液或懸浮液)、錠劑(例如彼等目標在於經頰、舌下及全身性吸收之錠劑)、大丸劑、散劑、顆粒劑、供施用於舌之糊劑；(2)非經腸投藥，例如藉由皮下、肌肉內、靜脈內或硬膜外注射，例如呈無菌溶液或懸浮液或持續釋放調配物形式；(3)局部施用，例如呈施用於皮膚之乳膏、軟膏或控制釋放貼片或噴霧形式；(4)陰道內或直腸內投藥，例如呈子宮托、乳膏或泡沫劑形式；(5)舌下投藥；(6)眼部投藥；(7)經皮投藥；或(8)經鼻投藥。

「醫藥學上可接受」一詞在本文中用以指在正確醫學判斷範疇內適用於與人類及動物之組織接觸而無過度毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症，與合理利益/風險比相稱的彼等化合物、物質、組合物及/或劑型。

如本文所用之「醫藥學上可接受之載劑」一詞意謂參與將本發明化合物自身體之一個器官或一部分載運或轉運至身體之另一器官或另一部分的醫藥學上可接受之物質、組合物或媒劑，諸如液體或固體填充劑、稀釋劑、賦形劑、製造助劑(例如潤滑劑、滑石粉、硬脂酸鎂、硬脂酸鈣或硬脂酸鋅或硬脂酸)或溶劑囊封材料。各載劑須在與調配物之其他成份相容且對患者無害之意義上為「可接受的」。

可用作醫藥學上可接受之載劑之物質的一些實例包括(但不限於)：

(1)糖，諸如乳糖、葡萄糖及蔗糖；(2)澱粉，諸如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；(3)纖維素及其衍生物，諸如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及乙酸纖維素；(4)粉末狀黃蓍膠；(5)麥芽；(6)明膠；(7)滑石粉；(8)賦形劑，諸如可可脂及栓劑蠟；(9)油，諸如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油；(10)二醇，諸如丙二醇；(11)多元醇，諸如甘油、山梨糖醇、甘露醇及聚乙二醇；(12)酯，諸如油酸乙酯及月桂酸乙酯；(13)瓊脂；(14)緩衝劑，諸如氫氧化鎂及氫氧化鋁；(15)褐藻酸；(16)無熱原質水；(17)等張食鹽水；(18)林格氏溶液(Ringer's solution)；(19)乙醇；(20)pH值緩衝溶液；(21)聚酯、聚碳酸酯及/或聚酸酐；及(22)其他用於醫藥調配物中之無毒可相容物質。

適用於與本發明反義寡聚物一起調配之藥劑的其他非限制性實例包括：PEG結合之核酸、磷脂結合之核酸、含有親脂性部分之核酸、硫代磷酸酯、可增強藥物進入各種組織中之P-醣蛋白抑制劑(諸如普盧蘭尼克 P85(Pluronic P85))；生物可降解聚合物，諸如用於植入後持續釋放傳遞之聚(DL-丙交酯-共-乙交酯)微球體(Emerich, DF等人，1999, *Cell Transplant*, 8, 47-58, Alkermes, Inc. Cambridge, Mass.)；及負載奈米粒子，諸如由聚氰基丙烯酸丁酯製成之奈米粒子，其可穿過血腦障壁傳遞藥物且可改變神經元攝取機制(*Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 23, 941-949, 1999)。

本發明特徵亦在於使用包含含有聚(乙二醇)脂質之經表面改質脂質體(PEG修飾之分支及未分支或其組合或長循環脂質體或隱匿脂質體)的組合物。本發明之寡聚物亦可包含共價連接之各種分子量的PEG分子。此等調

配物提供增加藥物在目標組織中積聚之方法。此類藥物載劑抵抗單核吞噬細胞系統(MPS或RES)之調理作用及消除作用，從而對於所囊封之藥物能夠延長血液循環時間及增強組織暴露(Lasic 等人，*Chem. Rev.* 1995, 95, 2601-2627；Ishiwata 等人，*Chem. Pharm. Bull.* 1995, 43, 1005-1011)。該等脂質體已展示可能藉由外滲及捕獲於新生血管之目標組織中而選擇性積聚於腫瘤中(Lasic 等人，*Science* 1995, 267, 1275-1276；Oku 等人，1995, *Biochim. Biophys. Acta*, 1238, 86-90)。尤其與習知陽離子型脂質體(已知其積聚於MPS之組織中)相比，長循環脂質體增強DNA及RNA之藥物動力學及藥效學(Liu 等人，*J. Biol. Chem.* 1995, 42, 24864-24870；Choi 等人，國際PCT公開案第WO 96/10391號；Ansell 等人，國際PCT公開案第WO 96/10390號；Holland 等人，國際PCT公開案第WO 96/10392號)。與陽離子型脂質體相比，長循環脂質體亦可能基於其能夠避免積聚於代謝旺盛之MPS組織(諸如肝臟及脾臟)中而較大程度上保護藥物免遭核酸酶降解。

在另一實施例中，本發明包括如美國專利第6,692,911號、第7,163,695號及第7,070,807號中所述製備供傳遞之寡聚物組合物。在此方面，在一實施例中，本發明以組合物提供本發明寡聚物，該組合物包含單獨或與PEG(例如分支或未分支PEG或兩者之混合物)組合之如美國專利第7,163,695號、第7,070,807號及第6,692,911號中所述離胺酸及組胺酸之共聚物(HK)，以及PEG及靶向部分或任何上述成份以及交聯劑。在某些實施例中，本發明以組合物提供反義寡聚物，該組合物包含經葡萄糖酸改質之聚組胺酸或葡萄糖化聚組胺酸/轉鐵蛋白-聚離胺酸。熟習此項技術者亦認識到可在組合物內以具有與His及Lys相似之特性的胺基酸來替代。

本文所述寡聚物之某些實施例可含有鹼性官能基(諸如胺基或烷基胺基)且因此能夠與醫藥學上可接受之酸形成醫藥學上可接受之鹽。術語「醫藥學上可接受之鹽」在此方面係指本發明化合物之相對無毒、無機及有機酸加成鹽。此等鹽可在投藥媒劑或劑型製造過程中現場製備，或藉由使本發明之經純化化合物以其游離鹼形式與適合有機酸或無機酸單獨反應，並在後續純化期間分離由此形成之鹽來製備。代表性鹽包括氫溴酸鹽、鹽酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、硝酸鹽、乙酸鹽、戊酸鹽、油酸鹽、棕櫚酸鹽、硬脂酸鹽、月桂酸鹽、苯甲酸鹽、乳酸鹽、磷酸鹽、甲苯磺酸鹽、檸檬酸鹽、順丁烯二酸鹽、反丁烯二酸鹽、丁二酸鹽、酒石酸鹽、萘二甲酸鹽、甲磺酸鹽、葡萄糖酸鹽、乳糖酸鹽及月桂基磺酸鹽及其類似物。(參見例如 Berge 等人，(1977) 「Pharmaceutical Salts」, J. Pharm. Sci. 66:1-19)。

本發明寡聚物之醫藥學上可接受之鹽包括該等化合物與例如無毒有機酸或無機酸之習知無毒鹽或四級銨鹽。舉例而言，該等習知無毒鹽包括彼等得自以下無機酸之鹽：諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、胺基磺酸、磷酸、硝酸及其類似酸；及自以下有機酸製備之鹽：諸如乙酸、丙酸、丁二酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、抗壞血酸、棕櫚酸、順丁烯二酸、羥基順丁烯二酸、苯乙酸、麩胺酸、苯甲酸、水楊酸、對胺基苯磺酸、2-乙醯氧基苯甲酸、反丁烯二酸、甲苯磺酸、甲烷磺酸、乙烷二磺酸、草酸、羥乙基磺酸及其類似酸。

在某些實施例中，本發明之寡聚物可含有一或多個酸性官能基且因此能夠與醫藥學上可接受之鹼形成醫藥學上可接受之鹽。術語「醫藥學上可接受之鹽」在此等情況下係指本發明化合物之相對無毒、無機及有機鹼

加成鹽。此等鹽可同樣在投藥媒劑或劑型製造過程中現場製備，或藉由使經純化化合物以其游離酸形式與適合鹼(諸如醫藥學上可接受之金屬陽離子的氫氧化物、碳酸鹽或碳酸氫鹽)、與氨或與醫藥學上可接受之有機一級、二級或三級胺單獨反應來製備。代表性鹼金屬或鹼土金屬鹽包括鋰鹽、鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽及鋁鹽及其類似物。適用於形成鹼加成鹽之代表性有機胺包括乙胺、二乙胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌嗪及其類似物(參見例如Berge等人，同上)。

濕潤劑、乳化劑及諸如月桂基硫酸鈉及硬脂酸鎂之潤滑劑以及著色劑、脫模劑、塗布劑、甜味劑、調味劑及芳香劑、防腐劑及抗氧化劑亦可存在於組合物中。

醫藥學上可接受之抗氧化劑之實例包括：(1)水溶性抗氧化劑，諸如抗壞血酸、半胱胺酸鹽、硫酸氫鈉、偏亞硫酸氫鈉、亞硫酸鈉及其類似物；(2)油溶性抗氧化劑，諸如棕櫚酸抗壞血酸酯、丁基化羥基甲氧苯(BHA)、丁基化羥基甲苯(BHT)、卵磷脂、沒食子酸丙酯、 α -生育酚及其類似物；及(3)金屬螯合劑，諸如檸檬酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、山梨糖醇、酒石酸、磷酸及其類似物。

本發明之調配物包括彼等適於經口、經鼻、局部(包括經頰及舌下)、經直腸、經陰道及/或非經腸投藥之調配物。調配物宜以單位劑型提供且可藉由藥學技術中熟知之任何方法來製備。可與載劑物質組合以製備單一劑型之活性成份之量視所治療之宿主及特定投藥模式而變化。可與載劑物質組合以製備單一劑型之活性成份之量一般為產生治療作用之化合物的量。一般而言，以百分之一百計，此量在約0.1%至約99%，較佳約5%至約70%，最佳約10%至約30%之活性成份的範圍內。

在某些實施例中，本發明之調配物包含選自環糊精、纖維素、脂質體、微胞形成劑(例如膽酸)及聚合載劑(例如聚酯及聚酸酐)之賦形劑；及本發明之寡聚物。在某些實施例中，上述調配物使本發明之寡聚物具有經口生物可用性。

製備此等調配物或組合物之方法包括使本發明寡聚物與載劑及視情況選用之一或多種配合劑結合之步驟。一般而言，藉由使本發明化合物與液體載劑或細粉狀固體載劑或兩者均勻且緊密地結合，且接著必要時使產物成形來製備調配物。

適於經口投藥之本發明調配物可呈膠囊、扁膠劑、藥丸、錠劑、口含劑(使用調味基質，通常為蔗糖及阿拉伯膠或黃蓍膠)、散劑、顆粒劑之形式或呈於水性或非水性液體中之溶液或懸浮液形式或呈水包油或油包水液體乳液形式，或呈酏劑或糖漿形式或呈片劑(使用惰性基質，諸如明膠及甘油或蔗糖及阿拉伯膠)形式及/或呈漱口劑形式及其類似形式，每一者均含有預定量之本發明化合物作為活性成份。亦可以大丸劑、舐劑或糊劑形式投與本發明之寡聚物。

在用於經口投藥之本發明固體劑型(膠囊、錠劑、藥丸、糖衣藥丸、散劑、顆粒劑、糖衣錠及其類似物)中，活性成份可與一或多種醫藥學上可接受之載劑(諸如檸檬酸鈉或磷酸二鈣)及/或以下任一者混合：(1)填充劑或增充劑，諸如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇及/或矽酸；(2)黏合劑，諸如羧甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啉酮、蔗糖及/或阿拉伯膠；(3)保濕劑，諸如甘油；(4)崩解劑，諸如瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、褐藻酸、某些矽酸鹽及碳酸鈉；(5)溶解延遲劑，諸如石蠟；(6)吸收加速劑，諸如四級銨化合物及界面活性劑，諸如泊洛沙姆

(poloxamer)及月桂基硫酸鈉；(7)濕潤劑，諸如十六醇、單硬脂酸甘油酯及非離子型界面活性劑；(8)吸收劑，諸如高嶺土及膨潤土；(9)潤滑劑，諸如滑石粉、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉、硬脂酸鋅、硬脂酸鈉、硬脂酸及其混合物；(10)著色劑；及(11)控制釋放劑，諸如交聯聚維酮或乙基纖維素。在膠囊、錠劑及藥丸之狀況下，醫藥組合物亦可包含緩衝劑。相似類型之固體組合物亦可用作使用諸如乳糖(lactose/milk sugar)以及高分子量聚乙二醇及其類似物之賦形劑的軟殼及硬殼式明膠膠囊中之填充物。

可藉由視情況與一或多種配合劑一起壓製或模製來製備錠劑。壓製錠劑可使用黏合劑(例如明膠或羥丙基甲基纖維素)、潤滑劑、惰性稀釋劑、防腐劑、崩解劑(例如羥基乙酸澱粉鈉或交聯羧甲基纖維素鈉)、表面活性劑或分散劑來製備。模製錠劑可藉由在合適機器中模製經惰性液體稀釋劑濕潤之粉末狀化合物之混合物來製備。

本發明醫藥組合物之錠劑及其他固體劑型(諸如糖衣藥丸、膠囊、藥丸及顆粒劑)可視情況經刻痕或用包衣或外殼(諸如腸溶衣及醫藥調配技術中熟知之其他包衣)來製備。其亦可使用例如呈不同比例以提供所需釋放概況之羥丙基甲基纖維素、其他聚合物基質、脂質體及/或微球體來調配以提供其中活性成份之緩慢或控制釋放。其可經調配以用於快速釋放，例如冷凍乾燥。其可藉由例如經細菌滯留過濾器過濾或藉由以臨用前可溶解於無菌水或一些其他無菌可注射介質中之無菌固體組合物形式併入殺菌劑來殺菌。此等組合物亦可視情況含有遮光劑且可為僅在或優先在胃腸道之某一部分中視情況以延遲方式釋放活性成分之組合物。可使用之嵌埋式組合物之實例包括聚合物質及蠟。適當時，活性成份亦可與一或多種上述賦

形劑一起呈微囊封形式。

用於經口投與本發明化合物的液體劑型包括醫藥學上可接受之乳液、微乳液、溶液、懸浮液、糖漿及酏劑。除活性成份之外，液體劑型還可含有此項技術中常用之惰性稀釋劑，諸如水或其他溶劑；增溶劑及乳化劑，諸如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油(特定而言，棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油)、甘油、四氫糠醇、聚乙二醇及脫水山梨糖醇之脂肪酸酯及其混合物。

除惰性稀釋劑外，經口組合物亦可包括佐劑，諸如濕潤劑、乳化劑及懸浮劑、甜味劑、調味劑、著色劑、芳香劑及防腐劑。

除活性化合物以外，懸浮液還可含有懸浮劑，例如乙氧基化異硬脂醇、聚氧乙烯山梨糖醇及脫水山梨糖醇酯、微晶纖維素、偏氫氧化鋁、膨潤土、瓊脂及黃蓍膠及其混合物。

用於經直腸或經陰道投藥之調配物可以栓劑形式提供，該栓劑可藉由使本發明之一或多種化合物與一或多種適合無刺激性賦形劑或載劑混合來製備，該等賦形劑或載劑包含例如可可脂、聚乙二醇、栓劑蠟或水楊酸酯，且該栓劑在室溫下為固體，但在體溫下為液體且因此將在直腸或陰道腔內熔融並釋放活性化合物。

用於局部或經皮投與如本文提供之寡聚物的調配物或劑型包括散劑、噴霧、軟膏、糊劑、乳膏、洗劑、凝膠劑、溶液、貼片及吸入劑。活性寡聚物可在無菌條件下與醫藥學上可接受之載劑及與任何可能需要之防腐劑、緩衝劑或推進劑混合。軟膏、糊劑、乳膏及凝膠劑除本發明之活性化合物外還可含有賦形劑，諸如動物及植物脂肪、油、蠟、石蠟、澱粉、

黃耆膠、纖維素衍生物、聚乙二醇、聚矽氧、膨潤土、矽酸、滑石粉及氧化鋅或其混合物。

散劑及噴霧除本發明之寡聚物外還可含有賦形劑，諸如乳糖、滑石粉、矽酸、氫氧化鋁、矽酸鈣及聚醯胺粉末，或此等物質之混合物。噴霧另外還可含有常用推進劑，諸如氯氟烴及揮發性未經取代烴，諸如丁烷及丙烷。

經皮貼片具有向身體提供本發明寡聚物之控制傳遞的額外優勢。該等劑型可藉由將寡聚物溶解或分散於適當介質中來製備。亦可使用吸收增強劑來增加藥劑穿過皮膚之流量。該流量之速率可藉由提供速率控制膜或使藥劑分散於聚合物基質或凝膠中以及其他此項技術中已知之方法來控制。

適於非經腸投藥之醫藥組合物可包含本發明之一或多種寡聚物，以及一或多種醫藥學上可接受之無菌等張水性或非水性溶液、分散液、懸浮液或乳液或可在臨用前復原為無菌可注射溶液或分散液之無菌粉末，其可含有糖、醇、抗氧化劑、緩衝劑、抑細菌劑、使得調配物與預定接受者之血液等張之溶質或懸浮劑或增稠劑。可用於本發明醫藥組合物中之適合水性及非水性載劑之實例包括水、乙醇、多元醇(諸如甘油、丙二醇、聚乙二醇及其類似物)及其適合混合物、植物油(諸如橄欖油)及可注射有機酯(諸如油酸乙酯)。可例如藉由使用諸如卵磷脂之塗層物質，在分散液之狀況下藉由保持所需粒子尺寸，及藉由使用界面活性劑來保持適當流動性。

此等組合物亦可含有佐劑，諸如防腐劑、濕潤劑、乳化劑及分散劑。可藉由納入各種抗細菌劑及抗真菌劑(例如對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、酚山梨酸及其類似物)來確保防止微生物對本發明寡聚物之作用。在

組合物中亦可能需要納入等張劑，諸如糖、氯化鈉及其類似物。另外，藉由納入諸如單硬脂酸鋁及明膠之延遲吸收劑可使可注射醫藥形式之吸收延長。

在一些狀況下，為延長藥物之作用，需要減緩皮下或肌肉內注射之藥物的吸收。此作用可藉由使用具有弱水溶性之結晶或非晶形物質的液體懸浮液以及其他此項技術中已知之方法來達成。藥物之吸收速率因而視其溶解速率而定，而其溶解速率轉而可視晶體尺寸及結晶形式而定。或者，藉由使藥物溶解或懸浮於油性媒劑中來達成非經腸投與之藥物形式的延遲吸收。

可注射儲槽形式可藉由在生物可降解聚合物(諸如聚乳酸交酯-聚乙交酯)中形成本發明寡聚物之微囊封基質來製備。視寡聚物與聚合物之比率及所用特定聚合物之性質而定，可控制寡聚物釋放速率。其他生物可降解聚合物之實例包括聚(原酸酯)及聚(酸酐)。儲槽式可注射調配物亦可藉由將藥物截留於與身體組織相容之脂質體或微乳液中來製備。

當向人類及動物以藥品形式投與本發明之寡聚物時，其可原樣給與或以含有例如0.1%至99%(更佳10%至30%)活性成份以及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物形式給與。

如上文所述，本發明之調配物或製劑可經口、非經腸、局部或經直腸給與。其通常係以適於各投藥途徑之形式給與。舉例而言，其係以錠劑或膠囊形式投與，藉由注射、吸入投與，以眼部洗劑、軟膏、栓劑等形式投與，藉由注射、輸注或吸入投與，藉由洗劑或軟膏局部投與，及藉由栓劑經直腸投與。

如本文所用之「非經腸投藥」及「非經腸投與」一詞意謂除腸內及

局部投藥以外，通常藉由注射進行之投藥模式，且包括(但不限於)靜脈內、肌肉內、動脈內、鞘內、囊內、眶內、心內、皮內、腹膜內、經氣管、皮下、表皮下、關節內、囊下、蛛網膜下、脊柱內及胸骨內注射及輸注。

如本文所用之短語「全身性投藥」、「全身性投與」、「周邊性投藥」及「周邊性投與」意謂除直接投與至中樞神經系統中以外的投與化合物、藥物或其他物質，從而使其進入患者全身且因此進行代謝及其他類似過程，例如皮下投藥。

不考慮所選投藥途徑，可以適合水合形式使用之本發明寡聚物及/或本發明醫藥組合物可藉由熟習此項技術者已知之習知方法調配成醫藥學上可接受之劑型。本發明醫藥組合物中活性成份之實際劑量可變化以獲得有效達成特定患者、組合物及投藥模式之所需治療反應而對該患者無不可接受毒性之量的活性成份。

所選劑量應視多種因素而定，包括所用本發明特定寡聚物或其酯、鹽或醯胺之活性、投藥途徑、投藥時間、所用特定寡聚物之排泄或代謝速率、吸收之速率及程度、治療持續時間、與所用特定寡聚物組合使用之其他藥物、化合物及/或物質、所治療患者之年齡、性別、體重、病狀、一般健康狀況及先前病史及醫藥技術中熟知之類似因素。

一般熟習此項技術之醫師或獸醫可易於確定及規定所需醫藥組合物的有效量。舉例而言，醫師或獸醫可以低於達成所需治療作用所需之劑量的劑量開始醫藥組合物中所用之本發明化合物的給藥，且逐漸增加劑量直至達成所需作用。一般而言，本發明化合物之適合日劑量為作為有效產生治療作用之最低劑量的化合物量。該種有效劑量一般視上文所述之因素而

定。一般而言，當用於指定作用時，用於患者之本發明化合物之經口、靜脈內、腦室內及皮下劑量應在每日每公斤體重約0.0001 mg至約100 mg之範圍內。

必要時，可以2個、3個、4個、5個、6個或更多個子劑量投與有效日劑量之活性化合物，該等子劑量可在全天內以合適時間間隔，視情況以單位劑型單獨投與。在某些情況下，給藥係每日投與一次。在某些實施例中，需要時，給藥係每2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14天，或每1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12週，或每1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12個月投與一或多次以維持功能性肌縮蛋白之所需表現。

如本文所述且此項技術中所已知，可藉由多種熟習此項技術者已知之方法向細胞投與核酸分子，包括(但不限於)囊封於脂質體中，藉由離子導入療法或藉由併入其他媒劑(諸如水凝膠、環糊精、生物可降解奈米膠囊及生物黏附性微球體)中。在某些實施例中，可使用微乳化技術來改良親脂性(水不溶性)醫藥劑之生物可用性。實例包括Trimetrine(Dordunoo, S. K.等人，*Drug Development and Industrial Pharmacy*, 17(12), 1685-1713, 1991)及REV 5901(Sheen, P. C等人，*J Pharm Sci* 80(7), 712-714, 1991)。在其他益處中，微乳化藉由優先引導淋巴系統而非循環系統吸收，從而繞過肝臟且防止化合物在肝膽循環中遭到破壞來提供增強之生物可用性。

在本發明之一態樣中，調配物含有由如本文提供之寡聚物及至少一種兩親媒性載劑形成之微胞，其中該等微胞具有小於約100 nm之平均直徑。更佳實施例提供平均直徑小於約50 nm之微胞且甚至更佳實施例提供

平均直徑小於約30 nm或甚至小於約20 nm之微胞。

雖然涵蓋所有適合兩親媒性載劑，但當前較佳之載劑一般為具有普遍公認安全(GRAS)狀態且可溶解本發明化合物且在稍後階段當溶液與複雜水相(諸如人類胃腸道中存在之水相)接觸時將其微乳化的載劑。通常，滿足此等要求之兩親媒性成份具有2-20之HLB(親水性與親脂性平衡)值且其結構含有C-6至C-20範圍內之直鏈脂族基團。實例為聚乙二醇化脂肪酸甘油酯及聚乙二醇。

兩親媒性載劑之實例包括飽和及單不飽和聚乙二醇化脂肪酸甘油酯，諸如自完全或部分氫化之各種植物油獲得之聚乙二醇化脂肪酸甘油酯。該等油宜由三脂肪酸甘油酯、二脂肪酸甘油酯及單脂肪酸甘油酯及相應脂肪酸之二聚乙二醇酯及單聚乙二醇酯組成，且尤其較佳脂肪酸組合物包括癩酸(4%-10%)、癩酸(3%-9%)、月桂酸(40%-50%)、肉豆蔻酸(14%-24%)、棕櫚酸(4%-14%)及硬脂酸(5%-15%)。另一類適用兩親媒性載劑包括經飽和或單不飽和脂肪酸部分酯化之脫水山梨糖醇及/或山梨糖醇(SPAN系列)或相應乙氧基化類似物(TWEEN系列)。

市售兩親媒性載劑可尤其適用，包括節路斯爾(Gelucire)系列、拉布菲爾(Labrafil)、拉布斯爾(Labrasol)或勞拉二醇(Lauroglycol)(皆由Gattefosse Corporation, Saint Priest, France製造及配銷)、PEG-單油酸酯、PEG-二油酸酯、PEG-單月桂酸酯及PEG-二月桂酸酯、卵磷脂、聚山梨醇酯80等(由美國及全世界多個公司生產及配銷)。

在某些實施例中，可藉由使用脂質體、奈米膠囊、微粒子、微球體、脂質粒子、微脂粒及其類似物來進行傳遞以將本發明組合物引入適合宿主細胞中。詳言之，本發明之組合物可經調配供囊封於脂質粒子、脂質

體、微脂粒、奈米球體、奈米粒子及其類似物中來傳遞。可使用已知及習知技術來進行該等傳遞媒劑之調配及使用。

適用於本發明中之親水性聚合物為易於溶於水，可與微脂粒形成脂質共價連接，且活體內可耐受而無毒性作用(亦即生物相容性)之親水性聚合物。適合聚合物包括聚乙二醇(PEG)、聚乳酸(亦稱作聚丙交酯)、聚乙醇酸(亦稱作聚乙交酯)、聚乳酸-聚乙醇酸共聚物及聚乙烯醇。在某些實施例中，聚合物具有約100道爾頓(dalton)或120道爾頓直至約5,000道爾頓或10,000道爾頓，或約300道爾頓至約5,000道爾頓之分子量。在其他實施例中，聚合物為具有約100道爾頓至約5,000道爾頓之分子量，或具有約300道爾頓至約5,000道爾頓分子量的聚乙二醇。在某些實施例中，聚合物為750道爾頓之聚乙二醇(PEG(750))。聚合物亦可由其中之單體數目來定義，本發明之較佳實施例使用具有至少約3個單體之聚合物，該等PEG聚合物由3個單體組成(約150道爾頓)。

其他可能適用於本發明中之親水性聚合物包括聚乙烯吡咯啉酮、聚甲基噁唑啉、聚乙基噁唑啉、聚羥丙基甲基丙烯醯胺、聚甲基丙烯醯胺、聚二甲基丙烯醯胺及衍生纖維素(諸如羥甲基纖維素或羥乙基纖維素)。

在某些實施例中，本發明之調配物包含選自由以下組成之群的生物相容性聚合物：聚醯胺、聚碳酸酯、聚烯烴、丙烯酸酯及甲基丙烯酸酯之聚合物、聚乙烯聚合物、聚乙交酯、聚矽氧烷、聚胺基甲酸酯及其共聚物、纖維素、聚丙烯、聚乙烯、聚苯乙烯、乳酸與乙醇酸之聚合物、聚酸酐、聚(原酸)酯、聚(丁酸)、聚(戊酸)、聚(丙交酯-共-己內酯)、多醣、蛋白質、聚玻糖醛酸、聚氰基丙烯酸酯及其摻合物、混合物或共聚物。

環糊精為環狀寡醣，其由6、7或8個葡萄糖單元組成(分別由希臘字

母 α 、 β 或 γ 指定)。葡萄糖單元係由 α -1,4-糖苷鍵連接。作為糖單元之椅式構形的結果，所有二級羥基(位於C-2、C-3)皆位於環之一側，而位於C-6之所有一級羥基皆位於另一側。因此，外部面為親水性的，使得環糊精可溶於水。相反，環糊精之內腔為疏水性的，因為其襯有原子C-3及C-5之氫及類醚氧。此等基質允許與多種相對疏水性化合物錯合，包括例如類固醇化合物(諸如17 α -雌二醇)(參見例如van Uden等人，Plant Cell Tiss. Org. Cult. 38:1-3-113 (1994))。錯合藉由凡得瓦爾力相互作用(Van der Waals interaction)及藉由氫鍵形成來進行。關於環糊精化學之一般評述，參見Wenz, Agnew. Chem. Int. Engl.編，33:803-822(1994)。

環糊精衍生物之物理化學特性強烈取決於取代之類型及程度。舉例而言，其在水中之溶解性處於不可溶(例如三乙醯基- β -環糊精)至147%可溶(w/v)(G-2- β -環糊精)之範圍內。另外，其可溶於多種有機溶劑中。環糊精之特性使得能夠藉由增加或降低其溶解性來控制各種調配物組份之溶解性。

已描述多種環糊精及其製備方法。舉例而言，Parmeter(I)等人(美國專利第3,453,259號)及Gramera等人(美國專利第3,459,731號)描述電中性環糊精。其他衍生物包括具有陽離子特性之環糊精[Parmeter(II)，美國專利第3,453,257號]、不可溶性交聯環糊精(Solms，美國專利第3,420,788號)及具有陰離子特性之環糊精[Parmeter(III)，美國專利第3,426,011號]。在具有陰離子特性之環糊精衍生物中，羧酸、亞磷酸、亞膦酸、膦酸、磷酸、硫代膦酸、硫代亞磺酸及磺酸附於母環糊精上[參見Parmeter(III)，同上]。此外，磺基烷基醚環糊精衍生物已由Stella等人(美國專利第5,134,127號)描述。

脂質體由至少一個封閉水性內部隔室之脂質雙層膜組成。脂質體可由膜類型及尺寸表徵。單層小微脂粒(SUV)具有單層膜且通常直徑在0.02 μm 與0.05 μm 之間的範圍內；單層大微脂粒(LUV)通常大於0.05 μm 。寡層大微脂粒及多層微脂粒具有多層、通常同心之膜層且通常大於0.1 μm 。具有若干非同心膜之脂質體(亦即在較大微脂粒中含有若干較小微脂粒)稱作多囊微脂粒。

本發明之一態樣係關於包含容納本發明寡聚物之脂質體的調配物，其中脂質體膜經調配以提供載運能力增加之脂質體。或者或另外，本發明化合物可容納於脂質體之脂質體雙層中或吸附至脂質體之脂質體雙層上。本發明寡聚物可與脂質界面活性劑一起聚集並承載於脂質體內部空間中，在此等狀況下，脂質體膜可經調配以抵抗活性劑-界面活性劑聚集體之破壞性作用。

根據本發明之一實施例，脂質體之脂質雙層含有經聚乙二醇(PEG)衍生化之脂質，使得PEG鏈自脂質雙層之內表面延伸至由脂質體囊封之內部空間中，及自脂質雙層之外部延伸至周圍環境中。

本發明脂質體中所容納之活性劑係呈溶解形式。界面活性劑與活性劑之聚集體(諸如含有相關活性劑之乳液或微胞)可截留於本發明脂質體之內部空間中。界面活性劑用於分散及溶解活性劑，且可選自任何適合脂族、環脂族或芳族界面活性劑，包括(但不限於)具有不同鏈長度(例如自約C14至約C20)之生物相容性溶血磷脂醯膽鹼(LPC)。經聚合物衍生化之脂質(諸如PEG-脂質)亦可用於形成微胞，因為其起作用抑制微胞/膜融合，且因為向界面活性劑分子添加聚合物會降低界面活性劑之CMC且有助於形成微胞。較佳為具有處於微莫耳濃度範圍內之CMC的界面活性

劑；可使用較高CMC界面活性劑來製備本發明脂質體中所截留之微胞。

本發明之脂質體可藉由此項技術中已知之多種技術中之任一者來製備。參見例如美國專利第4,235,871號；公開PCT申請案WO 96/14057；New RRC, Liposomes: A practical approach, IRL Press, Oxford (1990), 第 33-104 頁；Lasic DD, Liposomes from physics to applications, Elsevier Science Publishers BV, Amsterdam, 1993。舉例而言，本發明脂質體可藉由使經親水性聚合物衍生化之脂質擴散於預先形成之脂質體中，諸如藉由將預先形成之脂質體暴露於由脂質接枝聚合物構成之微胞(脂質濃度相當於脂質體中所需之衍生化脂質的最終莫耳百分數)來製備。含有親水性聚合物之脂質體亦可藉由如此項技術中已知之均質化、脂質-場水合作用或擠壓技術來形成。

在另一例示性調配程序中，首先藉由音波處理使活性劑分散於易於溶解疏水性分子之溶血磷脂醯膽鹼或其他低CMC界面活性劑(包括聚合物接枝脂質)中。接著使用活性劑之所得微胞懸浮液來使含有適合莫耳百分數之聚合物接枝脂質或膽固醇的乾燥脂質樣品再水合。接著使用如此項技術中已知之擠壓技術使脂質及活性劑懸浮液形成脂質體，且藉由標準管柱分離使所得脂質體與未囊封溶液分離。

在本發明之一態樣中，脂質體經製備具有處於選定尺寸範圍內之實質上均一之尺寸。一種有效定尺寸方法包括擠壓脂質體之水性懸浮液穿過一系列具有選定均一微孔尺寸之聚碳酸酯膜，該膜之微孔尺寸大致與藉由擠壓穿過彼膜產生之最大脂質體尺寸相對應。參見例如美國專利第4,737,323 號(1988 年 4 月 12 日)。在某些實施例中，可使用諸如DharmaFECT®及Lipofectamine®之試劑來將聚核苷酸或蛋白質引入細胞

中。

本發明調配物之釋放特徵視囊封材料、所囊封藥物之濃度及釋放調節劑之存在而定。舉例而言，釋放可操控為依賴於pH，例如使用僅在低pH(如在胃中)或較高pH(如在腸中)釋放之pH敏感性包衣。可使用腸溶衣來阻止釋放在通過胃之前發生。可使用囊封於不同材料中之多個氰胺包衣或混合物來獲得在胃中初始釋放，繼而隨後在腸中釋放。亦可藉由納入鹽或成孔劑來操控釋放，該等鹽或成孔劑可藉由膠囊擴散來增加水吸收或藥物釋放。亦可使用調節藥物溶解性之賦形劑來控制釋放速率。亦可併入增強基質降解或自基質釋放之試劑。彼等可添加至藥物中，以分散相(亦即呈微粒狀)添加，或可共同溶解於聚合物相中，視化合物而定。在大部分狀況下，量應介於0.1%與30%(w/w聚合物)之間。降解增強劑之類型包括無機鹽，諸如硫酸銨及氯化銨；有機酸，諸如檸檬酸、苯甲酸及抗壞血酸；無機鹼，諸如碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸鈣、碳酸鋅及氫氧化鋅；及有機鹼，諸如硫酸魚精蛋白、精胺、膽鹼、乙醇胺、二乙醇胺及三乙醇胺；及界面活性劑，諸如Tween®及Pluronic®。將微結構加入基質之成孔劑(亦即水溶性化合物，諸如無機鹽及糖)係以微粒添加。範圍通常介於1%與30%(w/w聚合物)之間。

亦可藉由改變粒子在消化道中之滯留時間來操控攝取。此可例如藉由黏膜黏附性聚合物塗覆粒子或選用作囊封材料來達成。實例包括大部分具有游離羧基之聚合物，諸如聚葡萄糖胺糖、纖維素，尤其聚丙烯酸酯(如本文中所用，聚丙烯酸酯係指包括丙烯酸酯基及經修飾之丙烯酸酯基(諸如氰基丙烯酸酯基及甲基丙烯酸酯基)的聚合物)。

寡聚物可經調配以容納於外科或醫療裝置或植入物中，或適於藉由

外科或醫療裝置或植入物釋放。在某些態樣中，植入物可用寡聚物塗覆或用寡聚物以其他方式處理。舉例而言，可使用水凝膠或其他聚合物(諸如生物相容性及/或生物可降解聚合物)來塗覆具有本發明組合物之植入物(亦即，組合物可藉由使用水凝膠或其他聚合物而適於與醫療裝置一起使用)。用於塗覆具有藥劑之醫療裝置的聚合物及共聚物在此項技術中為熟知的。植入物之實例包括(但不限於)血管支架、藥物溶離支架、縫合線、修補物、血管導管、透析導管、血管移植物、人工心臟瓣膜、心臟起搏器、可植入複律器除顫器、IV針頭、骨定位及形成裝置(諸如銷、螺釘、板及其他裝置)及用於創傷癒合之人工組織基質。

除本文提供之方法以外，自其他藥品類推，根據本發明使用之寡聚物可經調配供以任何用於人類或獸醫學中之適當方式投與。反義寡聚物及其相應調配物在治療肌肉萎縮症中可單獨或與其他治療策略組合投與，該等治療策略諸如肌母細胞移植、幹細胞治療、投與胺基糖苷抗生素、蛋白酶體抑制劑及上調治療(例如上調肌營養相關蛋白(utrophin)，肌縮蛋白之體染色體旁系同源物)。

本說明書中引用之所有公開案及專利申請案係以引用之方式併入本文中，如同特定且個別指示每一個別公開案或專利申請案以引用之方式併入一般。

儘管出於清楚瞭解之目的，已藉助於說明及實例在一定程度上詳細地描述上述本發明，但對於一般熟習此項技術者，根據本發明之教示顯而易見的是可對本發明進行某些改動及修改而不偏離隨附申請專利範圍之精神或範疇。僅以說明方式而非以限制方式提供以下實例。熟習此項技術者應易於識別出多種可改變或修改以得到基本上類似結果之非關鍵性參數。

參考文獻

Aartsma-Rus, A., A. A. Janson 等人 (2004). 「Antisense-induced multiexon skipping for Duchenne muscular dystrophy makes more sense.」 *Am J Hum Genet* 74(1): 83-92。

Dunckley, M. G., I. C. Eperon 等人 (1997). 「Modulation of splicing in the DMD gene by antisense oligoribonucleotides.」 **Nucleosides & Nucleotides** 16(7-9): 1665-1668。

Dunckley, M. G., M. Manoharan 等人 (1998). 「Modification of splicing in the dystrophin gene in cultured Mdx muscle cells by antisense oligoribonucleotides.」 **Hum Mol Genet** 7(7): 1083-90。

Errington, S. J., C. J. Mann 等人 (2003). 「Target selection for antisense oligonucleotide induced exon skipping in the dystrophin gene.」 **J Gene Med** 5(6): 518-27。

Jearawiriyapaisarn, N., H. M. Moulton 等人 (2008). 「Sustained Dystrophin Expression Induced by Peptide-conjugated Morpholino Oligomers in the Muscles of mdx Mice.」 **Mol Ther**。

Lu, Q. L., C. J. Mann 等人 (2003). 「Functional amounts of dystrophin produced by skipping the mutated exon in the mdx dystrophic mouse.」 **Nat Med** 9(8): 1009-14。

Mann, C. J., K. Honeyman 等人 (2002). 「Improved antisense oligonucleotide induced exon skipping in the mdx mouse model of muscular dystrophy.」 **J Gene Med** 4(6): 644-54。

Marshall, N. B., S. K. Oda 等人 (2007). 「Arginine-rich cell-

penetrating peptides facilitate delivery of antisense oligomers into murine leukocytes and alter pre-mRNA splicing. 」 **Journal of Immunological Methods** 325(1-2): 114-126 。

Matsuo, M., T. Masumura 等人(1991). 「 Exon skipping during splicing of dystrophin mRNA precursor due to an intraexon deletion in the dystrophin gene of Duchenne muscular dystrophy kobe. 」 **J Clin Invest** 87(6): 2127-31 。

Monaco, A. P., C. J. Bertelson 等人(1988). 「 An explanation for the phenotypic differences between patients bearing partial deletions of the DMD locus. 」 **Genomics** 2(1): 90-5 。

Pramono, Z. A., Y. Takeshima 等人(1996). 「 Induction of exon skipping of the dystrophin transcript in lymphoblastoid cells by transfecting an antisense oligodeoxynucleotide complementary to an exon recognition sequence. 」 **Biochem Biophys Res Commun** 226(2): 445-9 。

Sazani, P., R. Kole 等人(2007). Splice switching oligomers for the TNF superfamily receptors and their use in treatment of disease. **PCT WO2007058894**, University of North Carolina 。

Sierakowska, H., M. J. Sambade 等人 (1996). 「 Repair of thalassemic human beta-globin mRNA in mammalian cells by antisense oligonucleotides. 」 **Proc Natl Acad Sci U S A** 93(23): 12840-4 。

Summerton, J. 及 D. Weller (1997). 「 Morpholino antisense oligomers: design, preparation, and properties. 」 **Antisense Nucleic Acid**

Drug Dev7(3): 187-95。

Takeshima, Y., H. Nishio 等人(1995). 「Modulation of in vitro splicing of the upstream intron by modifying an intra-exon sequence which is deleted from the dystrophin gene in dystrophin Kobe.」 **J Clin Invest** 95(2): 515-20。

van Deutekom, J. C, M. Bremmer-Bout 等人(2001). 「Antisense-induced exon skipping restores dystrophin expression in DMD patient derived muscle cells.」 **Hum Mol Genet** 10(15): 1547-54。

van Deutekom, J. C, A. A. Janson 等人(2007). 「Local dystrophin restoration with antisense oligonucleotide PRO051.」 **N Engl J Med** 357(26): 2677-86。

Wilton, S. D., A. M. Fall 等人(2007). 「Antisense oligonucleotide-induced exon skipping across the human dystrophin gene transcript.」 **Mol Ther** 15(7): 1288-96。

Wilton, S. D., F. Lloyd 等人(1999). 「Specific removal of the nonsense mutation from the mdx dystrophin mRNA using antisense oligonucleotides.」 **Neuromuscul Disord** 9(5): 330-8。

Wu, B., H. M. Moulton 等人(2008). 「Effective rescue of dystrophin improves cardiac function in dystrophin-deficient mice by a modified morpholino oligomer.」 **Proc Natl Acad Sci U S A** 105(39): 14814-9。

Yin, H., H. M. Moulton 等人(2008). 「Cell-penetrating peptide-conjugated antisense oligonucleotides restore systemic muscle and

cardiac dystrophin expression and function.」 **Hum Mol Genet** 17(24): 3909-18。

實例

材料及方法

細胞及組織培養處理條件

在37°C水浴槽中解凍以低繼代數保存於5% DMSO溶液(Sigma)中之人類橫紋肌肉瘤細胞(ATCC, CCL-136; RD細胞)直至冰片不再明顯為止。將細胞於24 mL溫熱DMEM(含有L-麩胺醯胺(HyClone), 10%胎牛血清及1%青黴素-鏈黴素抗生素溶液(CelGro))中以 1.5×10^6 個細胞/燒瓶接種於經組織培養處理之T75燒瓶(Nunc)中, 24小時後, 吸出培養基, 在溫熱PBS中將細胞洗滌一次且添加新鮮培養基。在37°C培育箱中, 於5.0% CO₂下, 使細胞長至80%匯合度。

自T75燒瓶吸出培養基; 將細胞在溫熱PBS中洗滌一次且吸出。將3 mL於37°C水浴槽中溫熱之胰蛋白酶/EDTA添加至各T75中。在和緩搖動下, 將細胞在37°C下培育2-5分鐘直至其自燒瓶脫離。將細胞懸浮液轉移至15.0 mL錐形管中, 用1.0 mL胰蛋白酶/EDTA溶液清洗燒瓶以收集剩餘細胞。用Vi-Cell XR細胞計數器(Beckman Coulter)計數細胞。將細胞於1.0 mL培養基中以每孔 2.0×10^5 個活細胞接種於經組織培養處理之12孔板(Falcon)中。在37°C培育箱中, 於5.0% CO₂下培育細胞隔夜。

檢查12孔接種板之均勻細胞分布及板附著。使經冷凍乾燥之肽結合磷醯二胺酸N-嗎啉基寡聚物(PPMO)以2.0 mM再懸浮於無核酸酶之水(Ambion)中且在細胞處理期間保持於冰上, 為確定莫耳濃度, 使用NanoDrop 2000分光光度計(Thermo Scientific)量測PPMO。在即將進行

PPMO處理之前，吸出培養基且在溫熱PBS中清洗細胞。在溫熱培養基中將PPMO稀釋至所需莫耳濃度，以每孔總共1.0 mL PPMO處理細胞。一式三份測試PPMO。對於未處理對照，添加1.0 mL總體積之新鮮溫熱培養基。在37°C培育箱中，於5.0% CO₂下，培育細胞48小時。

RNA提取

吸出培養基，且在溫熱PBS中清洗細胞。使用製造商建議方案，用QuickGene-Mini80系統、QuickGene RNA培養細胞HC套組S及MagNAlyser在瓷珠均質化下提取RNA。簡言之，在處理板中用350 µL LRP(每100 µL LRP添加10 µL β-巯基乙醇)溶解緩衝液溶解細胞，輕緩研磨勻漿以確保完全溶解，且轉移至MagNAlyser管中。在MagNAlyser中，使管以2800 rpm旋轉30秒以確保完全均質化，並短暫冰凍。添加50 µL SRP增溶緩衝液且渦旋勻漿15秒。將170 µL >99%乙醇添加至各管中，且渦旋勻漿60秒。快速旋轉勻漿且將其轉移至Mini80 RNA濾筒中，對樣品加壓且棄去流出液。在750 µL WRP洗滌緩衝液中洗滌濾筒且加壓。將40 µL脫氧核糖核酸酶溶液(1.25 µL Qiagen脫氧核糖核酸酶I、35 µL RDD緩衝液、3.75 µL無核酸酶之水)直接添加至濾筒膜，將濾筒在室溫下培育4分鐘。用750 µL WRP將濾筒洗滌2次，各次洗滌後加壓。將濾筒置放於無核酸酶之管上。向各膜添加50 µL CRP溶離緩衝液，將膜在室溫下培育5分鐘。對濾筒加壓且收集溶離液。將RNA儲存於-80°C下以待定量。使用NanoDrop™ 2000分光光度計定量RNA。

巢式RT-PCR

使用如以下表1中所示之針對各肌縮蛋白外顯子之引子對組來進行引子特異性、外顯子特異性、經優化之巢式RT-PCR擴增。

表1.用於PCR擴增人類肌縮蛋白mRNA
以偵測外顯子略過之引子對組

名稱	F/R	I/O	序列(5'-3')	外顯子	目的	SEQ ID NO:
PS170	F	O	CCAGAGCTTTACCTGAGAAACAAG	48	偵測人類肌縮蛋白中之外顯子50及51略過	640
PS172	F	I	CCAGCCACTCAGCCAGTGAAG	49		641
PS174	R	I	CGATCCGTAATGATTGTTCTAGCC	52		642
PS176	R	O	CATTTCAATTCAACTGTTGCCTCCG	53		643
PS186	F	O	CAATGCTCCTGACCTCTGTGC	42	偵測人類肌縮蛋白中之外顯子44及45略過	644
PS187	F	I	GTCTACAACAAAGCTCAGGTCG	43		645
PS189	F	I	GCAATGTTATCTGCTTCCTCCAAC C	46		646
PS190	R	O	GCTCTTTTCCAGGTTCAAGTGG	46		647
PS192	F	O	CTTGGACAGAACTTACCGACTGG	51	偵測人類肌縮蛋白中之外顯子53略過	648
PS193	F	I	GCAGGATTTGGAACAGAGGCG	52		649
PS195	R	I	CATCTACATTTGTCTGCCACTGG	54		650
PS197	R	O	GTTTCTTCCAAAGCAGCCTCTCG	55		651

所指示之引子對係展示為分別對應於一級或二級擴增之正向或反向(F/R)及外或內引子對(I/O)。在外顯子欄中指示引子目標之定位且目的指示可偵測外顯子略過事件。舉例而言，PS170及PS176引子在一級擴增中擴增外顯子48至53之區域。引子PS172及PS174接著在二級擴增中擴增外顯子49至52之區域。此巢式PCR反應將偵測外顯子50及/或外顯子51之外顯子略過。下文提供特定巢式RT-PCR反應條件。

對於所有樣品，將自經處理細胞提取之RNA(上文所述)稀釋至20 ng/μl。

表2：RT-PCR及一級擴增之反應配置(50 µl反應)：

2×反應混合物	25 µl
PS XXX正向引子(30 µM)(參見表1)	0.5 µl
PS XXX反向引子(30 µM)(參見表1)	0.5 µl
Superscript III Platinum <i>Taq</i> 混合物	2 µl
模板RNA(20 ng/µl)	10 µl
無核酸酶之水(50 µl總體積)	12 µl

表3：RT-PCR及一級擴增程式：

	溫度	時間	
反轉錄	55°C	30分鐘	
RT滅活	94°C	2分鐘	
變性	94°C	1分鐘	8個循環
黏接	59°C	1分鐘	
延長	68°C	1分鐘	
	4°C	∞	

表4：巢式二級擴增之反應配置(50 µl反應)：

10×PCR緩衝液	5 µl
dNTP溶液(10 mM)	0.5 µl
50 mM MgCl	1.5 µl
PS XXX正向引子(30 µM)(參見表1)	0.33 µl
PS XXX反向引子(30 µM)(參見表1)	0.33 µl
Platinum <i>Taq</i> DNA聚合酶	0.2 µl
0.1 mM Cy5-dCTP	1 µl
RT-PCR產物(來自步驟1)	1 µl
無核酸酶之水(50 µl總體積)	40.15 µl

表5：巢式二級擴增程式：

	溫度	時間	
初級變性	94℃	3分鐘	
變性	94℃	45秒	28-30個循環
黏接	59℃	30秒	
延長	68℃	1分鐘	
	4℃	∞	

凝膠電泳分析

將10微升5×菲科爾加樣染料(Ficoll loading dye)添加至各50微升巢式RT-PCR反應物中。在300伏特下，使15微升PCR/染料混合物在10% TBE凝膠上電泳30分鐘。電泳後，在去離子水中洗滌凝膠至少1小時，每30分鐘換水。接著在Typhoon Trio可變模式成像器(GE Healthcare)上掃描凝膠。對於外顯子44略過，全長肌縮蛋白轉錄物之巢式RT-PCR產物為571 bp，而外顯子44略過mRNA之巢式RT-PCR產物為423 bp(外顯子44為148 bp)。對於外顯子45，全長肌縮蛋白轉錄物之巢式RT-PCR產物為571 bp，而外顯子45略過mRNA之巢式RT-PCR產物為395 bp(外顯子45為176 bp)。對於外顯子53，全長肌縮蛋白轉錄物之PCR產物為365 bp，而外顯子53略過mRNA之PCR產物為153 bp(外顯子53為212 bp)。

藉由量測全長PCR產物相比於外顯子略過產物的色帶強度對凝膠影像進行定量分析。在一些狀況下，使用在固定PPMO濃度(例如3微莫耳濃度)下之略過百分比來測定一系列PPMO誘導指定外顯子之外顯子略過的相對活性。在其他情況下，使用PPMO劑量範圍來處理細胞(例如0.1、0.3、1.0、3.0及10微莫耳濃度)，且基於在各濃度下所誘導之略過百分比來計算EC₅₀。

實例1

外顯子51掃描

設計、合成一系列靶向人類肌縮蛋白外顯子51之重疊反義PPMO且用於處理人類橫紋肌肉瘤細胞(RD細胞)或原生人類骨骼肌細胞。此策略稱作「外顯子掃描」且類似地用於如下文所述之若干其他肌縮蛋白外顯子。所有PPMO皆使用CP06062肽(SEQ ID NO: 578)及3'末端PMO鍵聯合成為肽結合之PMO(PPMO)。對於外顯子51，如圖2A中所示，製備一系列26種PPMO(SEQ ID NO: 309-311、314、316、317、319、321、323、324、326、327、329-331、333、335、336、338-345)，各長26個鹼基。藉由如上文在材料及方法中所述，以各種濃度處理RD細胞來評估PPMO之外顯子略過功效。3種PPMO(SEQ ID NO: 324、326及327)鑑別為有效誘導外顯子略過且選用於另外評估。使用在RD細胞及原生人類骨骼肌細胞中之劑量範圍實驗來確定此等3種PPMO序列之相對功效。如圖2B及2C中所示，SEQ ID NO: 327展示為最有效誘導外顯子51略過。

如上文所述，在RD細胞及原生人類骨骼肌細胞中進行SEQ ID NO: 327與其他外顯子51靶向反義序列之相對有效性的比較。所有所評估序列皆使用CP06062肽(SEQ ID NO: 578)製備為肽結合PMO。此舉允許直接比較反義序列之相對有效性而無需考慮反義化學或細胞傳遞。某些外顯子51靶向寡聚物相較於SEQ ID NO: 327之相對位置展示於圖2D中。如圖2C中所示，外顯子略過有效性存在排列等級，其中SEQ ID NO: 327最有效，與其他序列相比，其有效性為至少數倍。

實例2

外顯子50掃描

設計及合成一系列靶向人類肌縮蛋白外顯子50之重疊反義PPMO。對於外顯子50，如圖3A中所示，製備一系列17種PPMO(SEQ ID NO: 267、269、271、273、275、277、279、280、282及284-291)，各長25個鹼基。藉由如上文在材料及方法中所述，以各種濃度處理RD細胞來評估PPMO之外顯子略過功效。4種PPMO(SEQ ID NO: 277、287、290及291)鑑別為有效誘導外顯子略過且選用於另外評估。使用在RD細胞中之劑量範圍實驗來確定此等4種PMO序列之相對功效。如圖3B中所示，SEQ ID NO: 584(AVI-5656)及287(AVI-5038)展示為最有效誘導外顯子50略過。EC₅₀值係自劑量範圍實驗得出且表示相對於由含有外顯子50之mRNA產生之PCR產物，50%之PCR產物來自缺乏外顯子50之mRNA的計算濃度。如圖3B中所示，在RD細胞檢定中，與其他序列(參見例如SEQ ID NO: 584及585分別對應於WO2006/000057中之SEQ ID NO: 173及175)相比，AVI-5038(SEQ ID NO: 287)具有等效或更佳之誘導外顯子略過之活性。

實例3

外顯子53掃描

設計及合成一系列靶向人類肌縮蛋白外顯子53之重疊反義PPMO。對於外顯子53，如圖4A中所示，製備一系列24種PPMO(SEQ ID NO: 416、418、420、422、424、426、428、429、431、433、434、436、438-440及443-451)，各長25個鹼基。藉由如上文在材料及方法中所述以各種濃度處理RD細胞及原生人類骨骼肌細胞來評估PPMO之外顯子略過功效。3種PPMO(SEQ ID NO: 428、429及431)鑑別為有效誘導外顯子略過且選用於另外評估。使用在RD細胞中之劑量範圍實驗來確定此等3種

PMO序列之相對功效。如圖4B-F中所示，SEQ ID NO: 429展示為最有效誘導外顯子53略過。然而，當與其他外顯子53反義序列相比時，SEQ ID NO: 429 證明與 H53A(+23+47) 相同，該 H53A(+23+47) 在 WO2006/000057 中列為SEQ ID NO: 195 且在本申請案中列為SEQ ID NO: 609。將SEQ ID NO: 429與其他序列比較，該等其他序列包括 H53A(+39+69)及H53A(-12+10)(在WO2006/000057中分別列為SEQ ID NO: 193及199)及h53AON1(在美國申請案第11/233,507號中列為SEQ ID NO: 39)而在本申請案中分別列為SEQ ID NO: 608、611及610。所有所評估序列皆使用CP06062肽(SEQ ID NO: 578)製備為肽結合PMO。此舉允許直接比較反義序列之相對有效性而無需考慮反義化學或細胞傳遞。如圖4I及4G-H中所示，SEQ ID NO: 429經展示優於此等4種序列中之任一者。

實例4

外顯子44掃描

設計及合成一系列靶向人類肌縮蛋白外顯子44之重疊反義PPMO。對於外顯子44，如圖5A中所示，製備一系列PPMO(SEQ ID NO: 1-20)，各長25個鹼基。藉由如上文在材料及方法中所述以各種濃度處理RD細胞來評估PPMO之外顯子略過功效。5種PPMO(SEQ ID NO: 4、8、11、12及13)鑑別為有效誘導外顯子略過且選用於另外評估。如圖5C至5H中所示，使用在RD細胞中之劑量範圍實驗來確定此等5種PPMO序列之相對功效。如圖5H中所示，SEQ ID NO: 8、11及12展示為最有效誘導外顯子44略過，其中SEQ ID NO: 12證明為最高效。

在RD細胞及人類原生骨骼肌細胞中進行SEQ ID NO: 12與其他外顯

子44反義序列之比較。所有所評估序列皆使用CP06062肽(SEQ ID NO: 578)製備為肽結合PMO。此舉允許直接比較反義序列之相對有效性而無需考慮反義化學或細胞傳遞。

序列(SEQ ID NO: 600、601、602及603)與SEQ ID NO: 4、8、11及12之比對係展示於圖5B中。SEQ ID NO: 601及603在WO2006/000057中列為SEQ ID NO: 165及167。SEQ ID NO: 602列於WO2004/083446中且在美國申請案第11/233,507號中列為SEQ ID NO: 21。SEQ ID NO: 600在2007年公開(Wilton, Fall等人, 2007)。RD細胞中之比較展示SEQ ID NO: 602及603皆優於SEQ ID NO: 12(圖5I)。然而, 如圖5J中所示, 在人類原生骨骼肌細胞中, SEQ ID NO: 12(8.86%外顯子略過)優於SEQ ID NO: 602(6.42%)。對SEQ ID NO: 603進行類似實驗。

實例5

外顯子45掃描

設計及合成一系列靶向人類肌縮蛋白外顯子45之重疊反義PPMO。對於外顯子45, 如圖6A中所示, 製備一系列22種PPMO(SEQ ID NO: 21、23、25、27、29、31、32、34、35、37、39、41、43及45-53), 各長25個鹼基。藉由如上文在材料及方法中所述以各種濃度處理RD細胞及人類原生骨骼肌細胞來評估PPMO之外顯子略過功效。5種PPMO(SEQ ID NO: 27、29、34及39)鑑別為有效誘導外顯子略過且選用於另外評估。如圖6C-G中所示, 使用在RD細胞中之劑量範圍實驗來確定此等4種PMO序列之相對功效且概述於圖6H中。在此等實驗中SEQ ID NO: 49用作陰性對照。如圖6H中所示, SEQ ID NO: 29及34展示為最有效誘導外顯子45略過。

在RD細胞及人類原生骨骼肌細胞中進行SEQ ID NO: 34與其他外顯子45反義序列之比較。所有所評估序列皆使用CP06062肽(SEQ ID NO: 578)製備為肽結合PMO。此舉允許直接比較反義序列之相對有效性而無需考慮反義化學或細胞傳遞。序列(SEQ ID NO: 604、605、606及607)與SEQ ID NO: 27、29、34及39之比對展示於圖6B中。SEQ ID NO: 604及607在WO2006/000057中分別列為SEQ ID NO: 211及207。SEQ ID NO: 605及606分別在美國申請案第11/233,507號中列為SEQ ID NO: 23及1。如圖6I中所示，RD細胞中之比較展示SEQ ID NO: 34優於所有4種所評估之序列。如上文所述，在不同人類原生骨骼肌細胞群體中進行此等化合物之測試。

序列ID列表

使用常用於DNA之核苷酸鹼基符號：A、G、C及T來展示序列。其他反義化學物質(諸如2'-O-甲基)使用U替代T。尤其對於3個或3個以上G殘基段，可用肌苷(I)替代任何鹼基。

名稱	序列	SEQ ID NO.
寡聚物靶向序列(5'至3')		
人類DMD外顯子44.25.001	CTGCAGGTAAAAGCATATGGATCAA	1
人類DMD外顯子44.25.002	ATCGCCTGCAGGTAAAAGCATATGG	2
人類DMD外顯子44.25.003	GTCAAATCGCCTGCAGGTAAAAGCA	3
人類DMD外顯子44.25.004	GATCTGTCAAATCGCCTGCAGGTAA	4
人類DMD外顯子44.25.005	CAACAGATCTGTCAAATCGCCTGCA	5
人類DMD外顯子44.25.006	TTTCTCAACAGATCTGTCAAATCGC	6
人類DMD外顯子44.25.007	CCATTTCTCAACAGATCTGTCAAAT	7
人類DMD外顯子44.25.008	ATAATGAAAACGCCGCCATTTCTCA	8
人類DMD外顯子44.25.009	AAATATCTTTATATCATAATGAAAA	9

人類DMD外顯子44.25.010	TGTTAGCCACTGATTAAATATCTTT	10
人類DMD外顯子44.25.011	AAACTGTTTCAGCTTCTGTTAGCCAC	11
人類DMD外顯子44.25.012	TTGTGTCTTTCTGAGAACTGTTCA	12
人類DMD外顯子44.25.013	CCAATTCTCAGGAATTTGTGTCTTT	13
人類DMD外顯子44.25.014	GTATTTAGCATGTTCCCAATTCTCA	14
人類DMD外顯子44.25.015	CTTAAGATACCATTTGTATTTAGCA	15
人類DMD外顯子44.25.016	CTTACCTTAAGATACCATTTGTATT	16
人類DMD外顯子44.25.017	AAAGACTTACCTTAAGATACCATTT	17
人類DMD外顯子44.25.018	AAATCAAAGACTTACCTTAAGATAC	18
人類DMD外顯子44.25.019	AAAACAAATCAAAGACTTACCTTAA	19
人類DMD外顯子44.25.020	TCGAAAAAACAATCAAAGACTTAC	20
人類DMD外顯子45.25.001	CTGTAAGATACCAAAAAGGCAAAAC	21
人類DMD外顯子45.25.002	CCTGTAAGATACCAAAAAGGCAAAA	22
人類DMD外顯子45.25.002.2	AGTTCCTGTAAGATACCAAAAAGGC	23
人類DMD外顯子45.25.003	GAGTTCCTGTAAGATACCAAAAAGG	24
人類DMD外顯子45.25.003.2	CCTGGAGTTCCTGTAAGATACCAAA	25
人類DMD外顯子45.25.004	TCCTGGAGTTCCTGTAAGATACCAA	26
人類DMD外顯子45.25.004.2	GCCATCCTGGAGTTCCTGTAAGATA	27
人類DMD外顯子45.25.005	TGCCATCCTGGAGTTCCTGTAAGAT	28
人類DMD外顯子45.25.005.2	CCAATGCCATCCTGGAGTTCCTGTA	29
人類DMD外顯子45.25.006	CCCAATGCCATCCTGGAGTTCCTGT	30
人類DMD外顯子45.25.006.2	GCTGCCCAATGCCATCCTGGAGTTC	31
人類DMD外顯子45.25.007	CGCTGCCCAATGCCATCCTGGAGTT	32
人類DMD外顯子45.25.008	AACAGTTTGCCGCTGCCCAATGCCA	33
人類DMD外顯子45.25.008.2	CTGACAACAGTTTGCCGCTGCCCAA	34
人類DMD外顯子45.25.009	GTTGCATTCAATGTTCTGACAACAG	35
人類DMD外顯子45.25.010	GCTGAATTATTTCTTCCCCAGTTGC	36
人類DMD外顯子45.25.010.2	ATTATTTCTTCCCCAGTTGCATTCA	37
人類DMD外顯子45.25.011	GGCATCTGTTTTTGAGGATTGCTGA	38
人類DMD外顯子45.25.011.2	TTTGAGGATTGCTGAATTATTTCTT	39
人類DMD外顯子45.25.012	AATTTTTCCTGTAGAATACTGGCAT	40

人類DMD外顯子45.25.012.2	ATACTGGCATCTGTTTTTGAGGATT	41
人類DMD外顯子45.25.013	ACCGCAGATTCAGGCTTCCCAATTT	42
人類DMD外顯子45.25.013.2	AATTTTTCCTGTAGAATACTGGCAT	43
人類DMD外顯子45.25.014	CTGTTTGCAGACCTCCTGCCACCGC	44
人類DMD外顯子45.25.014.2	AGATTCAGGCTTCCCAATTTTTCCT	45
人類DMD外顯子45.25.015	CTCTTTTTTCTGTCTGACAGCTGTT	46
人類DMD外顯子45.25.015.2	ACCTCCTGCCACCGCAGATTCAGGC	47
人類DMD外顯子45.25.016	CCTACCTCTTTTTTCTGTCTGACAG	48
人類DMD外顯子45.25.016.2	GACAGCTGTTTGCAGACCTCCTGCC	49
人類DMD外顯子45.25.017	GTCGCCCTACCTCTTTTTTCTGTCT	50
人類DMD外顯子45.25.018	GATCTGTCGCCCTACCTCTTTTTTC	51
人類DMD外顯子45.25.019	TATTAGATCTGTGCGCCCTACCTCTT	52
人類DMD外顯子45.25.020	ATTCCTATTAGATCTGTGCGCCCTAC	53
人類DMD外顯子45.20.001	AGATACCAAAAAGGCAAAAC	54
人類DMD外顯子45.20.002	AAGATACCAAAAAGGCAAAA	55
人類DMD外顯子45.20.003	CCTGTAAGATACCAAAAAGG	56
人類DMD外顯子45.20.004	GAGTTCCTGTAAGATACCAA	57
人類DMD外顯子45.20.005	TCCTGGAGTTCCTGTAAGAT	58
人類DMD外顯子45.20.006	TGCCATCCTGGAGTTCCTGT	59
人類DMD外顯子45.20.007	CCCAATGCCATCCTGGAGTT	60
人類DMD外顯子45.20.008	CGCTGCCCAATGCCATCCTG	61
人類DMD外顯子45.20.009	CTGACAACAGTTTGCCGCTG	62
人類DMD外顯子45.20.010	GTTGCATTCAATGTTCTGAC	63
人類DMD外顯子45.20.011	ATTATTTCTTCCCCAGTTGC	64
人類DMD外顯子45.20.012	TTTGAGGATTGCTGAATTAT	65
人類DMD外顯子45.20.013	ATACTGGCATCTGTTTTTGA	66
人類DMD外顯子45.20.014	AATTTTTCCTGTAGAATACT	67
人類DMD外顯子45.20.015	AGATTCAGGCTTCCCAATTT	68
人類DMD外顯子45.20.016	ACCTCCTGCCACCGCAGATT	69
人類DMD外顯子45.20.017	GACAGCTGTTTGCAGACCTC	70
人類DMD外顯子45.20.018	CTCTTTTTTCTGTCTGACAG	71

人類DMD外顯子45.20.019	CCTACCTCTTTTTTCTGTCT	72
人類DMD外顯子45.20.020	GTCGCCCTACCTCTTTTTTC	73
人類DMD外顯子45.20.021	GATCTGTCGCCCTACCTCTT	74
人類DMD外顯子45.20.022	TATTAGATCTGTGCGCCCTAC	75
人類DMD外顯子45.20.023	ATTCCTATTAGATCTGTGCGC	76
人類DMD外顯子46.25.001	GGGGGATTTGAGAAAATAAAATTAC	77
人類DMD外顯子46.25.002	ATTTGAGAAAATAAAATTACCTTGA	78
人類DMD外顯子46.25.002.2	CTAGCCTGGAGAAAGAAGAATAAAA	79
人類DMD外顯子46.25.003	AGAAAATAAAATTACCTTGACTTGC	80
人類DMD外顯子46.25.003.2	TTCTTCTAGCCTGGAGAAAGAAGAA	81
人類DMD外顯子46.25.004	ATAAAATTACCTTGACTTGCTCAAG	82
人類DMD外顯子46.25.004.2	TTTTGTTCTTCTAGCCTGGAGAAAG	83
人類DMD外顯子46.25.005	ATTACCTTGACTTGCTCAAGCTTTT	84
人類DMD外顯子46.25.005.2	TATTCTTTTGTTCTTCTAGCCTGGA	85
人類DMD外顯子46.25.006	CTTGACTTGCTCAAGCTTTTCTTTT	86
人類DMD外顯子46.25.006.2	CAAGATATTCTTTTGTTCTTCTAGC	87
人類DMD外顯子46.25.007	CTTTTAGTTGCTGCTCTTTTCCAGG	88
人類DMD外顯子46.25.008	CCAGGTTCAAGTGGGATACTAGCAA	89
人類DMD外顯子46.25.008.2	ATCTCTTTGAAATTCTGACAAGATA	90
人類DMD外顯子46.25.009	AGCAATGTTATCTGCTTCCTCCAAC	91
人類DMD外顯子46.25.009.2	AACAAATTCATTTAAATCTCTTTGA	92
人類DMD外顯子46.25.010	CCAACCATAAAACAAATTCATTTAA	93
人類DMD外顯子46.25.010.2	TTCTTCCAACCATAAAACAAATTCA	94
人類DMD外顯子46.25.011	TTTAAATCTCTTTGAAATTCTGACA	95
人類DMD外顯子46.25.012	TGACAAGATATTCTTTTGTTCTTCT	96
人類DMD外顯子46.25.012.2	TTCAAGTGGGATACTAGCAATGTTA	97
人類DMD外顯子46.25.013	AGATATTCTTTTGTTCTTCTAGCCT	98
人類DMD外顯子46.25.013.2	CTGCTCTTTTCCAGGTTCAAGTGGG	99
人類DMD外顯子46.25.014	TTCTTTTGTTCTTCTAGCCTGGAGA	100
人類DMD外顯子46.25.014.2	CTTTTCIIIIAGIIIGCIGCICIIII	101
人類DMD外顯子46.25.015	TTGTTCTTCTAGCCTGGAGAAAGAA	102

人類DMD外顯子46.25.016	CTTCTAGCCTGGAGAAAGAAGAATA	103
人類DMD外顯子46.25.017	AGCCTGGAGAAAGAAGAATAAAATT	104
人類DMD外顯子46.25.018	CTGGAGAAAGAAGAATAAAATTGTT	105
人類DMD外顯子46.20.001	GAAAGAAGAATAAAATTGTT	106
人類DMD外顯子46.20.002	GGAGAAAGAAGAATAAAATT	107
人類DMD外顯子46.20.003	AGCCTGGAGAAAGAAGAATA	108
人類DMD外顯子46.20.004	CTTCTAGCCTGGAGAAAGAA	109
人類DMD外顯子46.20.005	TTGTTCTTCTAGCCTGGAGA	110
人類DMD外顯子46.20.006	TTCTTTTGTTCCTTAGCCT	111
人類DMD外顯子46.20.007	TGACAAGATATTCTTTTGTT	112
人類DMD外顯子46.20.008	ATCTCTTTGAAATTCTGACA	113
人類DMD外顯子46.20.009	AACAAATTCATTTAAATCTC	114
人類DMD外顯子46.20.010	TTCCTCCAACCATAAAACAA	115
人類DMD外顯子46.20.011	AGCAATGTTATCTGCTTCCT	116
人類DMD外顯子46.20.012	TTCAAGTGGGATACTAGCAA	117
人類DMD外顯子46.20.013	CTGCTCTTTTCCAGGTTCAA	118
人類DMD外顯子46.20.014	CTTTTCTTTTAGTTGCTGCT	119
人類DMD外顯子46.20.015	CTTGACTTGCTCAAGCTTTT	120
人類DMD外顯子46.20.016	ATTACCTTGACTTGCTCAAG	121
人類DMD外顯子46.20.017	ATAAAATTACCTTGACTTGC	122
人類DMD外顯子46.20.018	AGAAAATAAAATTACCTTGA	123
人類DMD外顯子46.20.019	ATTTGAGAAAATAAAATTAC	124
人類DMD外顯子46.20.020	GGGGGATTTGAGAAAATAAA	125
人類DMD外顯子47.25.001	CTGAAACAGACAAATGCAACAACGT	126
人類DMD外顯子47.25.002	AGTAACTGAAACAGACAAATGCAAC	127
人類DMD外顯子47.25.003	CCACCAGTAACTGAAACAGACAAAT	128
人類DMD外顯子47.25.004	CTCTTCCACCAGTAACTGAAACAGA	129
人類DMD外顯子47.25.005	GGCAACTCTTCCACCAGTAACTGAA	130
人類DMD外顯子47.25.006	GCAGGGGCAACTCTTCCACCAGTAA	131
人類DMD外顯子47.25.007	CTGGCGCAGGGGCAACTCTTCCACC	132
人類DMD外顯子47.25.008	TTTAATTGTTTGAGAATTCCTGGC	133

人類DMD外顯子47.25.008.2	TTGTTTGAGAATTCCCTGGCGCAGG	134
人類DMD外顯子47.25.009	GCACGGGTCCTCCAGTTTCATTTAA	135
人類DMD外顯子47.25.009.2	TCCAGTTTCATTTAATTGTTTGAGA	136
人類DMD外顯子47.25.010	GCTTATGGGAGCACTTACAAGCACG	137
人類DMD外顯子47.25.010.2	TACAAGCACGGGTCCTCCAGTTTCA	138
人類DMD外顯子47.25.011	AGTTTATCTTGCTCTTCTGGGCTTA	139
人類DMD外顯子47.25.012	TCTGCTTGAGCTTATTTTCAAGTTT	140
人類DMD外顯子47.25.012.2	ATCTTGCTCTTCTGGGCTTATGGGA	141
人類DMD外顯子47.25.013	CTTTATCCACTGGAGATTTGTCTGC	142
人類DMD外顯子47.25.013.2	CTTATTTTCAAGTTTATCTTGCTCT	143
人類DMD外顯子47.25.014	CTAACCTTTATCCACTGGAGATTTG	144
人類DMD外顯子47.25.014.2	ATTTGTCTGCTTGAGCTTATTTTCA	145
人類DMD外顯子47.25.015	AATGTCTAACCTTTATCCACTGGAG	146
人類DMD外顯子47.25.016	TGGTTAATGTCTAACCTTTATCCAC	147
人類DMD外顯子47.25.017	AGAGATGGTTAATGTCTAACCTTTA	148
人類DMD外顯子47.25.018	ACGGAAGAGATGGTTAATGTCTAAC	149
人類DMD外顯子47.20.001	ACAGACAAATGCAACAACGT	150
人類DMD外顯子47.20.002	CTGAAACAGACAAATGCAAC	151
人類DMD外顯子47.20.003	AGTAACTGAAACAGACAAAT	152
人類DMD外顯子47.20.004	CCACCAGTAACTGAAACAGA	153
人類DMD外顯子47.20.005	CTCTTCCACCAGTAACTGAA	154
人類DMD外顯子47.20.006	GGCAACTCTTCCACCAGTAA	155
人類DMD外顯子47.20.007	CTGGCGCAGGGGCAACTCTT	156
人類DMD外顯子47.20.008	TTGTTTGAGAATTCCCTGGC	157
人類DMD外顯子47.20.009	TCCAGTTTCATTTAATTGTT	158
人類DMD外顯子47.20.010	TACAAGCACGGGTCCTCCAG	159
人類DMD外顯子47.20.011	GCTTATGGGAGCACTTACAA	160
人類DMD外顯子47.20.012	ATCTTGCTCTTCTGGGCTTA	161
人類DMD外顯子47.20.013	CTTATTTTCAAGTTTATCTT	162
人類DMD外顯子47.20.014	ATTTGTCTGCTTGAGCTTAT	163
人類DMD外顯子47.20.015	CTTTATCCACTGGAGATTTG	164

人類DMD外顯子47.20.016	CTAACCTTTATCCACTGGAG	165
人類DMD外顯子47.20.017	AATGTCTAACCTTTATCCAC	166
人類DMD外顯子47.20.018	TGGTTAATGTCTAACCTTTA	167
人類DMD外顯子47.20.019	AGAGATGGTTAATGTCTAAC	168
人類DMD外顯子47.20.020	ACGGAAGAGATGGTTAATGT	169
人類DMD外顯子48.25.001	CTGAAAGGAAAATACATTTTAAAAA	170
人類DMD外顯子48.25.002	CCTGAAAGGAAAATACATTTTAAAAA	171
人類DMD外顯子48.25.002.2	GAAACCTGAAAGGAAAATACATTTT	172
人類DMD外顯子48.25.003	GGAAACCTGAAAGGAAAATACATTT	173
人類DMD外顯子48.25.003.2	CTCTGGAAACCTGAAAGGAAAATAC	174
人類DMD外顯子48.25.004	GCTCTGGAAACCTGAAAGGAAAATA	175
人類DMD外顯子48.25.004.2	TAAAGCTCTGGAAACCTGAAAGGAA	634
人類DMD外顯子48.25.005	GTAAAGCTCTGGAAACCTGAAAGGA	176
人類DMD外顯子48.25.005.2	TCAGGTAAAGCTCTGGAAACCTGAA	177
人類DMD外顯子48.25.006	CTCAGGTAAAGCTCTGGAAACCTGA	178
人類DMD外顯子48.25.006.2	GTTTCTCAGGTAAAGCTCTGGAAAC	179
人類DMD外顯子48.25.007	TGTTTCTCAGGTAAAGCTCTGGAAA	180
人類DMD外顯子48.25.007.2	AATTTCTCCTTGTTTCTCAGGTAAA	181
人類DMD外顯子48.25.008	TTTGAGCTTCAATTTCTCCTTGTTT	182
人類DMD外顯子48.25.008	TTTTATTTGAGCTTCAATTTCTCCT	183
人類DMD外顯子48.25.009	AAGCTGCCCAAGGTCTTTTATTTGA	184
人類DMD外顯子48.25.010	AGGTCTTCAAGCTTTTTTTTCAAGCT	185
人類DMD外顯子48.25.010.2	TTCAAGCTTTTTTTTCAAGCTGCCCA	186
人類DMD外顯子48.25.011	GATGATTTAAGTCTTCAAGGTC	187
人類DMD外顯子48.25.011.2	CTGCTCTTCAAGGTCTTCAAGCTTT	188
人類DMD外顯子48.25.012	AGGAGATAACCACAGCAGCAGATGA	189
人類DMD外顯子48.25.012.2	CAGCAGATGATTTAACTGCTCTTCA	190
人類DMD外顯子48.25.013	ATTTCCAAGTATTCCTAATAGGAG	191
人類DMD外顯子48.25.014	CTTGGTTTGGTTGGTTATAAATTTC	192
人類DMD外顯子48.25.014.2	CAACTGATTCCTAATAGGAGATAAC	193
人類DMD外顯子48.25.015	CTTAACGTCAAATGGTCCTTCTTGG	194

人類DMD外顯子48.25.015.2	TTGGTTATAAATTTCCAACCTGATTC	195
人類DMD外顯子48.25.016	CCTACCTTAACGTCAAATGGTCCTT	196
人類DMD外顯子48.25.016.2	TCCTTCTTGGTTTGGTTGGTTATAA	197
人類DMD外顯子48.25.017	AGTTCCCTACCTTAACGTCAAATGG	198
人類DMD外顯子48.25.018	CAAAAAGTTCCTACCTTAACGTCA	199
人類DMD外顯子48.25.019	TAAAGCAAAAAGTTCCTACCTTAA	200
人類DMD外顯子48.25.020	ATATTTAAAGCAAAAAGTTCCTAC	201
人類DMD外顯子48.20.001	AGGAAAATACATTTTAAAAA	202
人類DMD外顯子48.20.002	AAGGAAAATACATTTTAAAA	203
人類DMD外顯子48.20.003	CCTGAAAGGAAAATACATTT	204
人類DMD外顯子48.20.004	GGAAACCTGAAAGGAAAATA	205
人類DMD外顯子48.20.005	GCTCTGGAAACCTGAAAGGA	206
人類DMD外顯子48.20.006	GTAAAGCTCTGGAAACCTGA	207
人類DMD外顯子48.20.007	CTCAGGTAAAGCTCTGGAAA	208
人類DMD外顯子48.20.008	AATTTCTCCTTGTTTCTCAG	209
人類DMD外顯子48.20.009	TTTTATTTGAGCTTCAATTT	210
人類DMD外顯子48.20.010	AAGCTGCCCAAGGTCTTTTA	211
人類DMD外顯子48.20.011	TTCAAGCTTTTTTTTCAAGCT	212
人類DMD外顯子48.20.012	CTGCTCTTCAAGGTCTTCAA	213
人類DMD外顯子48.20.013	CAGCAGATGATTTAACTGCT	214
人類DMD外顯子48.20.014	AGGAGATAACCACAGCAGCA	215
人類DMD外顯子48.20.015	CAACTGATTCCTAATAGGAG	216
人類DMD外顯子48.20.016	TTGGTTATAAATTTCCAACCT	217
人類DMD外顯子48.20.017	TCCTTCTTGGTTTGGTTGGT	218
人類DMD外顯子48.20.018	CTTAACGTCAAATGGTCCTT	219
人類DMD外顯子48.20.019	CCTACCTTAACGTCAAATGG	220
人類DMD外顯子48.20.020	AGTTCCCTACCTTAACGTCA	221
人類DMD外顯子48.20.021	CAAAAAGTTCCTACCTTAA	222
人類DMD外顯子48.20.022	TAAAGCAAAAAGTTCCTAC	223
人類DMD外顯子48.20.023	ATATTTAAAGCAAAAAGTTC	224
人類DMD外顯子49.25.001	CTGGGGAAAAGAACCCATATAGTGC	225

人類DMD外顯子49.25.002	TCCTGGGGAAAAGAACCCATATAGT	226
人類DMD外顯子49.25.002.2	GTTTCCTGGGGAAAAGAACCCATAT	227
人類DMD外顯子49.25.003	CAGTTTCCTGGGGAAAAGAACCCAT	228
人類DMD外顯子49.25.003.2	TTTCAGTTTCCTGGGGAAAAGAACC	229
人類DMD外顯子49.25.004	TATTTTCAGTTTCCTGGGGAAAAGAA	230
人類DMD外顯子49.25.004.2	TGCTATTTTCAGTTTCCTGGGGAAAA	231
人類DMD外顯子49.25.005	ACTGCTATTTTCAGTTTCCTGGGGAA	232
人類DMD外顯子49.25.005.2	TGAACTGCTATTTTCAGTTTCCTGGG	233
人類DMD外顯子49.25.006	CTTGAAGCTGCTATTTTCAGTTTCCTG	234
人類DMD外顯子49.25.006.2	TAGCTTGAAGCTGCTATTTTCAGTTTC	235
人類DMD外顯子49.25.007	TTTAGCTTGAAGCTGCTATTTTCAGTT	236
人類DMD外顯子49.25.008	TTCCACATCCGGTTGTTTAGCTTGA	237
人類DMD外顯子49.25.009	TGCCCTTTAGACAAAATCTCTTCCA	238
人類DMD外顯子49.25.009.2	TTTAGACAAAATCTCTTCCACATCC	239
人類DMD外顯子49.25.010	GTTTTTCCTTGTACAAATGCTGCCC	240
人類DMD外顯子49.25.010.2	GTACAAATGCTGCCCTTTAGACAAA	241
人類DMD外顯子49.25.011	CTTCACTGGCTGAGTGGCTGGTTTT	242
人類DMD外顯子49.25.011.2	GGCTGGTTTTTTCCTTGTACAAATGC	243
人類DMD外顯子49.25.012	ATTACCTTCACTGGCTGAGTGGCTG	244
人類DMD外顯子49.25.013	GCTTCATTACCTTCACTGGCTGAGT	245
人類DMD外顯子49.25.014	AGGTTGCTTCATTACCTTCACTGGC	246
人類DMD外顯子49.25.015	GCTAGAGGTTGCTTCATTACCTTCA	247
人類DMD外顯子49.25.016	ATATTGCTAGAGGTTGCTTCATTAC	248
人類DMD外顯子49.20.001	GAAAAGAACCCATATAGTGC	249
人類DMD外顯子49.20.002	GGGAAAAGAACCCATATAGT	250
人類DMD外顯子49.20.003	TCCTGGGGAAAAGAACCCAT	251
人類DMD外顯子49.20.004	CAGTTTCCTGGGGAAAAGAA	252
人類DMD外顯子49.20.005	TATTTTCAGTTTCCTGGGGAA	253
人類DMD外顯子49.20.006	ACTGCTATTTTCAGTTTCCTG	254
人類DMD外顯子49.20.007	CTTGAAGCTGCTATTTTCAGTT	255
人類DMD外顯子49.20.008	TTTAGCTTGAAGCTGCTATTT	256

人類DMD外顯子49.20.009	TTCCACATCCGGTTGTTTAG	257
人類DMD外顯子49.20.010	TTTAGACAAAATCTCTTCCA	258
人類DMD外顯子49.20.011	GTACAAATGCTGCCCTTTAG	259
人類DMD外顯子49.20.012	GGCTGGTTTTTCCTTGTACA	260
人類DMD外顯子49.20.013	CTTCACTGGCTGAGTGGCTG	261
人類DMD外顯子49.20.014	ATTACCTTCACTGGCTGAGT	262
人類DMD外顯子49.20.015	GCTTCATTACCTTCACTGGC	263
人類DMD外顯子49.20.016	AGGTTGCTTCATTACCTTCA	264
人類DMD外顯子49.20.017	GCTAGAGGTTGCTTCATTAC	265
人類DMD外顯子49.20.018	ATATTGCTAGAGGTTGCTTC	266
人類DMD外顯子50.25.001	CTTTAACAGAAAAGCATAACATTA	267
人類DMD外顯子50.25.002	TCCTCTTTAACAGAAAAGCATAAC	268
人類DMD外顯子50.25.002.2	TTCCTCTTTAACAGAAAAGCATACA	269
人類DMD外顯子50.25.003	TAACTTCCTCTTTAACAGAAAAGCA	270
人類DMD外顯子50.25.003.2	CTAACTTCCTCTTTAACAGAAAAGC	271
人類DMD外顯子50.25.004	TCTTCTAACTTCCTCTTTAACAGAA	272
人類DMD外顯子50.25.004.2	ATCTTCTAACTTCCTCTTTAACAGA	273
人類DMD外顯子50.25.005	TCAGATCTTCTAACTTCCTCTTTAA	274
人類DMD外顯子50.25.005.2	CTCAGATCTTCTAACTTCCTCTTTA	275
人類DMD外顯子50.25.006	AGAGCTCAGATCTTCTAACTTCCTC	276
人類 DMD 外 顯 子 50.25.006.2 NG-08-0731	CAGAGCTCAGATCTTCTAACTTCCT	277
人類DMD外顯子50.25.007	CACTCAGAGCTCAGATCTTCTACT	278
人類DMD外顯子50.25.007.2	CCTTCCACTCAGAGCTCAGATCTTC	279
人類DMD外顯子50.25.008	GTAAACGGTTTACCGCCTTCCACTC	280
人類DMD外顯子50.25.009	CTTTGCCCTCAGCTCTTGAAGTAAA	281
人類DMD外顯子50.25.009.2	CCCTCAGCTCTTGAAGTAAACGGTT	282
人類DMD外顯子50.25.010	CCAGGAGCTAGGTCAGGCTGCTTTG	283
人類DMD外顯子50.25.010.2	GGTCAGGCTGCTTTGCCCTCAGCTC	284
人類DMD外顯子50.25.011	AGGCTCCAATAGTGGTCAGTCCAGG	285
人類DMD外顯子50.25.011.2	TCAGTCCAGGAGCTAGGTCAGGCTG	286

人類 DMD 外顯子 50.25.012 AVI-5038	CTTACAGGCTCCAATAGTGGTCAGT	287
人類DMD外顯子50.25.013	GTATACTTACAGGCTCCAATAGTGG	288
人類DMD外顯子50.25.014	ATCCAGTATACTTACAGGCTCCAAT	289
人類DMD外顯子50.25.015 NG-08-0741	ATGGGATCCAGTATACTTACAGGCT	290
人類DMD外顯子50.25.016 NG-08-0742	AGAGAATGGGATCCAGTATACTTAC	291
人類DMD外顯子50.20.001	ACAGAAAAGCATACACATTA	292
人類DMD外顯子50.20.002	TTTAACAGAAAAGCATACAC	293
人類DMD外顯子50.20.003	TCCTCTTTAACAGAAAAGCA	294
人類DMD外顯子50.20.004	TAACTTCCTCTTTAACAGAA	295
人類DMD外顯子50.20.005	TCTTCTAACTTCCTCTTTAA	296
人類DMD外顯子50.20.006	TCAGATCTTCTAACTTCCTC	297
人類DMD外顯子50.20.007	CCTTCCACTCAGAGCTCAGA	298
人類DMD外顯子50.20.008	GTAAACGGTTTACCGCCTTC	299
人類DMD外顯子50.20.009	CCCTCAGCTCTTGAAGTAAA	300
人類DMD外顯子50.20.010	GGTCAGGCTGCTTTGCCCTC	301
人類DMD外顯子50.20.011	TCAGTCCAGGAGCTAGGTCA	302
人類DMD外顯子50.20.012	AGGCTCCAATAGTGGTCAGT	303
人類DMD外顯子50.20.013	CTTACAGGCTCCAATAGTGG	304
人類DMD外顯子50.20.014	GTATACTTACAGGCTCCAAT	305
人類DMD外顯子50.20.015	ATCCAGTATACTTACAGGCT	306
人類DMD外顯子50.20.016	ATGGGATCCAGTATACTTAC	307
人類DMD外顯子50.20.017	AGAGAATGGGATCCAGTATA	308
人類DMD外顯子51.25.001-44	CTAAAATATTTTGGGTTTTTGCAAAA	309
人類DMD外顯子51.25.002-45	GCTAAAATATTTTGGGTTTTTGCAAA	310
人類DMD外顯子51.25.002.2-46	TAGGAGCTAAAATATTTTGGGTTTTT	311
人類DMD外顯子51.25.003	AGTAGGAGCTAAAATATTTTGGGTT	312
人類DMD外顯子51.25.003.2	TGAGTAGGAGCTAAAATATTTTGGG	313
人類DMD外顯子51.25.004	CTGAGTAGGAGCTAAAATATTTTGG G	314

人類DMD外顯子51.25.004.2	CAGTCTGAGTAGGAGCTAAAATATT	315
人類DMD外顯子51.25.005	ACAGTCTGAGTAGGAGCTAAAATATT	316
人類DMD外顯子51.25.005.2	GAGTAACAGTCTGAGTAGGAGCTAA A	317
人類DMD外顯子51.25.006	CAGAGTAACAGTCTGAGTAGGAGCT	318
人類DMD外顯子51.25.006.2	CACCAGAGTAACAGTCTGAGTAGGA G	319
人類DMD外顯子51.25.007	GTCACCAGAGTAACAGTCTGAGTAG	320
人類DMD外顯子51.25.007.2	AACCACAGGTTGTGTCACCAGAGTA A	321
人類DMD外顯子51.25.008	GTTGTGTCACCAGAGTAACAGTCTG	322
人類DMD外顯子51.25.009	TGGCAGTTTCCTTAGTAACCACAGG T	323
人類DMD外顯子51.25.010	ATTTCTAGTTTGGAGATGGCAGTTTC	324
人類DMD外顯子51.25.010.2	GGAAGATGGCATTTCCTAGTTTGGAG	325
人類DMD外顯子51.25.011	CATCAAGGAAGATGGCATTTCCTAGTT	326
人類DMD外顯子51.25.011.2	GAGCAGGTACCTCCAACATCAAGGA A	327
人類DMD外顯子51.25.012	ATCTGCCAGAGCAGGTACCTCCAAC	328
人類DMD外顯子51.25.013	AAGTTCTGTCCAAGCCCGGTTGAAA T	329
人類DMD外顯子51.25.013.2	CGGTTGAAATCTGCCAGAGCAGGTA C	330
人類DMD外顯子51.25.014	GAGAAAGCCAGTCGGTAAGTTCTGT C	331
人類DMD外顯子51.25.014.2	GTCGGTAAGTTCTGTCCAAGCCCGG	332
人類DMD外顯子51.25.015	ATAACTTGATCAAGCAGAGAAAGCC A	333
人類DMD外顯子51.25.015.2	AAGCAGAGAAAGCCAGTCGGTAAGT	334
人類DMD外顯子51.25.016	CACCCTCTGTGATTTTATAACTTGAT	335
人類DMD外顯子51.25.017	CAAGGTCACCCACCATCACCTCTG T	336
人類DMD外顯子51.25.017.2	CATCACCTCTGTGATTTTATAACT	337
人類DMD外顯子51.25.018	CTTCTGCTTGATGATCATCTCGTTGA	338

人類DMD外顯子51.25.019	CCTTCTGCTTGATGATCATCTCGTTG	339
人類DMD外顯子51.25.019.2	ATCTCGTTGATATCCTCAAGGTCACC	340
人類DMD外顯子51.25.020	TCATACCTTCTGCTTGATGATCATCT	341
人類DMD外顯子51.25.020.2	TCATTTTTTCTCATACCTTCTGCTTG	342
人類DMD外顯子51.25.021	TTTTCTCATACCTTCTGCTTGATGAT	343
人類DMD外顯子51.25.022	TTTTATCATTTTTTCTCATACCTTCT	344
人類DMD外顯子51.25.023	CCAACTTTTATCATTTTTTCTCATAC	345
人類DMD外顯子51.20.001	ATATTTTGGGTTTTTGCAA	346
人類DMD外顯子51.20.002	AAAATATTTTGGGTTTTTG	347
人類DMD外顯子51.20.003	GAGCTAAAATATTTTGGGTT	348
人類DMD外顯子51.20.004	AGTAGGAGCTAAAATATTTT	349
人類DMD外顯子51.20.005	GTCTGAGTAGGAGCTAAAAT	350
人類DMD外顯子51.20.006	TAACAGTCTGAGTAGGAGCT	351
人類DMD外顯子51.20.007	CAGAGTAACAGTCTGAGTAG	352
人類DMD外顯子51.20.008	CACAGGTTGTGTCACCAGAG	353
人類DMD外顯子51.20.009	AGTTTCCTTAGTAACCACAG	354
人類DMD外顯子51.20.010	TAGTTTGGAGATGGCAGTTT	355
人類DMD外顯子51.20.011	GGAAGATGGCATTCTAGTT	356
人類DMD外顯子51.20.012	TACCTCCAACATCAAGGAAG	357
人類DMD外顯子51.20.013	ATCTGCCAGAGCAGGTACCT	358
人類DMD外顯子51.20.014	CCAAGCCCGGTTGAAATCTG	359
人類DMD外顯子51.20.015	GTCGGTAAGTTCTGTCCAAG	360
人類DMD外顯子51.20.016	AAGCAGAGAAAGCCAGTCGG	361
人類DMD外顯子51.20.017	TTTTATAACTTGATCAAGCA	362
人類DMD外顯子51.20.018	CATCACCTCTGTGATTTTA	363
人類DMD外顯子51.20.019	CTCAAGGTCACCCACCATCA	364
人類DMD外顯子51.20.020	CATCTCGTTGATATCCTCAA	365
人類DMD外顯子51.20.021	CTTCTGCTTGATGATCATCT	366
人類DMD外顯子51.20.022	CATACCTTCTGCTTGATGAT	367
人類DMD外顯子51.20.023	TTTCTCATACCTTCTGCTTG	368
人類DMD外顯子51.20.024	CATTTTTTCTCATACCTTCT	369

人類DMD外顯子51.20.025	TTTATCATTTTTTCTCATAC	370
人類DMD外顯子51.20.026	CAACTTTTATCATTTTTTCT	371
人類DMD外顯子52.25.001	CTGTAAGAACAAATATCCCTTAGTA	372
人類DMD外顯子52.25.002	TGCCTGTAAGAACAAATATCCCTTA	373
人類DMD外顯子52.25.002.2	GTTGCCTGTAAGAACAAATATCCCT	374
人類DMD外顯子52.25.003	ATTGTTGCCTGTAAGAACAAATATC	375
人類DMD外顯子52.25.003.2	GCATTGTTGCCTGTAAGAACAAATA	376
人類DMD外顯子52.25.004	CCTGCATTGTTGCCTGTAAGAACAA	377
人類DMD外顯子52.25.004.2	ATCCTGCATTGTTGCCTGTAAGAAC	378
人類DMD外顯子52.25.005	CAAATCCTGCATTGTTGCCTGTAAG	379
人類DMD外顯子52.25.005.2	TCCAAATCCTGCATTGTTGCCTGTA	380
人類DMD外顯子52.25.006	TGTTCCAAATCCTGCATTGTTGCCT	381
人類DMD外顯子52.25.006.2	TCTGTTCCAAATCCTGCATTGTTGC	382
人類DMD外顯子52.25.007	AACTGGGGACGCCTCTGTTCCAAAT	383
人類DMD外顯子52.25.007.2	GCCTCTGTTCCAAATCCTGCATTGT	384
人類DMD外顯子52.25.008	CAGCGGTAATGAGTTCTTCCAACTG	385
人類DMD外顯子52.25.008.2	CTTCCAACTGGGGACGCCTCTGTTC	386
人類DMD外顯子52.25.009	CTTGTTTTTCAAATTTTGGGCAGCG	387
人類DMD外顯子52.25.010	CTAGCCTCTTGATTGCTGGTCTTGT	388
人類DMD外顯子52.25.010.2	TTTTCAAATTTTGGGCAGCGGTAAT	389
人類DMD外顯子52.25.011	TTCGATCCGTAATGATTGTTCTAGC	390
人類DMD外顯子52.25.011.2	GATTGCTGGTCTTGTTTTTCAAATT	391
人類DMD外顯子52.25.012	CTTACTTCGATCCGTAATGATTGTT	392
人類DMD外顯子52.25.012.2	TTGTTCTAGCCTCTTGATTGCTGGT	393
人類DMD外顯子52.25.013	AAAAACTTACTTCGATCCGTAATGA	394
人類DMD外顯子52.25.014	TGTTAAAAAACTTACTTCGATCCGT	395
人類DMD外顯子52.25.015	ATGCTTGTTAAAAAACTTACTTCGA	396
人類DMD外顯子52.25.016	GTCCCATGCTTGTTAAAAAACTTAC	397
人類DMD外顯子52.20.001	AGAACAAATATCCCTTAGTA	398
人類DMD外顯子52.20.002	GTAAGAACAAATATCCCTTA	399
人類DMD外顯子52.20.003	TGCCTGTAAGAACAAATATC	400

人類DMD外顯子52.20.004	ATTGTTGCCTGTAAGAACAA	401
人類DMD外顯子52.20.005	CCTGCATTGTTGCCTGTAAG	402
人類DMD外顯子52.20.006	CAAATCCTGCATTGTTGCCT	403
人類DMD外顯子52.20.007	GCCTCTGTTCCAAATCCTGC	404
人類DMD外顯子52.20.008	CTTCCAACCTGGGGACGCCTC	405
人類DMD外顯子52.20.009	CAGCGGTAATGAGTTCTTCC	406
人類DMD外顯子52.20.010	TTTTCAAATTTTGGGCAGCG	407
人類DMD外顯子52.20.011	GATTGCTGGTCTTGTTTTTC	408
人類DMD外顯子52.20.012	TTGTTCTAGCCTCTTGATTG	409
人類DMD外顯子52.20.013	TTCGATCCGTAATGATTGTT	410
人類DMD外顯子52.20.014	CTTACTTCGATCCGTAATGA	411
人類DMD外顯子52.20.015	AAAAACTTACTTCGATCCGT	412
人類DMD外顯子52.20.016	TGTTAAAAAACTTACTTCGA	413
人類DMD外顯子52.20.017	ATGCTTGTTAAAAAACTTAC	414
人類DMD外顯子52.20.018	GTCCCATGCTTGTTAAAAAA	415
人類DMD外顯子53.25.001	CTAGAATAAAAGGAAAAATAATAT	416
人類DMD外顯子53.25.002	AACTAGAATAAAAGGAAAAATAAT	417
人類DMD外顯子53.25.002.2	TTCAACTAGAATAAAAGGAAAAATA	418
人類DMD外顯子53.25.003	CTTTCAACTAGAATAAAAGGAAAAA	419
人類DMD外顯子53.25.003.2	ATTCTTTCAACTAGAATAAAAGGAA	420
人類DMD外顯子53.25.004	GAATTCTTTCAACTAGAATAAAAGG	421
人類DMD外顯子53.25.004.2	TCTGAATTCTTTCAACTAGAATAAA	422
人類DMD外顯子53.25.005	ATTCTGAATTCTTTCAACTAGAATA	423
人類DMD外顯子53.25.005.2	CTGATTCTGAATTCTTTCAACTAGA	424
人類DMD外顯子53.25.006	CACTGATTCTGAATTCTTTCAACTA	425
人類DMD外顯子53.25.006.2	TCCCACTGATTCTGAATTCTTTCAA	426
人類DMD外顯子53.25.007	CATCCCACTGATTCTGAATTCTTTC	427
人類DMD外顯子53.25.008	TACTTCATCCCACTGATTCTGAATT	428
人類DMD外顯子53.25.008.2	CTGAAGGTGTTCTTGTACTTCATCC	429
人類DMD外顯子53.25.009	CGGTTCTGAAGGTGTTCTTGTACT	430
人類DMD外顯子53.25.009.2	CTGTTGCCTCCGGTTCTGAAGGTGT	431

人類DMD外顯子53.25.010	TTTCATTCAACTGTTGCCTCCGGTT	432
人類DMD外顯子53.25.010.2	TAACATTTTCATTCAACTGTTGCCTC	433
人類DMD外顯子53.25.011	TTGTGTTGAATCCTTTAACATTTCA	434
人類DMD外顯子53.25.012	TCTTCCTTAGCTTCCAGCCATTGTG	435
人類DMD外顯子53.25.012.2	CTTAGCTTCCAGCCATTGTGTTGAA	436
人類DMD外顯子53.25.013	GTCCTAAGACCTGCTCAGCTTCTTC	437
人類DMD外顯子53.25.013.2	CTGCTCAGCTTCTTCCTTAGCTTCC	438
人類DMD外顯子53.25.014	CTCAAGCTTGGCTCTGGCCTGTCCT	439
人類DMD外顯子53.25.014.2	GGCCTGTCCTAAGACCTGCTCAGCT	440
人類DMD外顯子53.25.015	TAGGGACCCTCCTTCCATGACTCAA	441
人類DMD外顯子53.25.016	TTTGGATTGCATCTACTGTATAGGG	442
人類DMD外顯子53.25.016.2	ACCCTCCTTCCATGACTCAAGCTTG	443
人類DMD外顯子53.25.017	CTTGGTTTCTGTGATTTTCTTTTGG	444
人類DMD外顯子53.25.017.2	ATCTACTGTATAGGGACCCTCCTTC	445
人類DMD外顯子53.25.018	CTAACCTTGGTTTCTGTGATTTTCT	446
人類DMD外顯子53.25.018.2	TTTCTTTTGGATTGCATCTACTGTA	447
人類DMD外顯子53.25.019	TGATACTAACCTTGGTTTCTGTGAT	448
人類DMD外顯子53.25.020	ATCTTTGATACTAACCTTGGTTTCT	449
人類DMD外顯子53.25.021	AAGGTATCTTTGATACTAACCTTGG	450
人類DMD外顯子53.25.022	TTAAAAAGGTATCTTTGATACTAAC	451
人類DMD外顯子53.20.001	ATAAAAGGAAAAATAAATAT	452
人類DMD外顯子53.20.002	GAATAAAAGGAAAAATAAAT	453
人類DMD外顯子53.20.003	AACTAGAATAAAAGGAAAAA	454
人類DMD外顯子53.20.004	CTTTCAACTAGAATAAAAGG	455
人類DMD外顯子53.20.005	GAATTCTTTCAACTAGAATA	456
人類DMD外顯子53.20.006	ATTCTGAATTCTTTCAACTA	457
人類DMD外顯子53.20.007	TACTTCATCCCCTGATTCT	458
人類DMD外顯子53.20.008	CTGAAGGTGTTCTTGTACT	459
人類DMD外顯子53.20.009	CTGTTGCCTCCGGTTCTGAA	460
人類DMD外顯子53.20.010	TAACATTTTCATTCAACTGTT	461
人類DMD外顯子53.20.011	IIGIGTTGAAICCIIAACA	462

人類DMD外顯子53.20.012	CTTAGCTTCCAGCCATTGTG	463
人類DMD外顯子53.20.013	CTGCTCAGCTTCTTCCTTAG	464
人類DMD外顯子53.20.014	GGCCTGTCCTAAGACCTGCT	465
人類DMD外顯子53.20.015	CTCAAGCTTGGCTCTGGCCT	466
人類DMD外顯子53.20.016	ACCCTCCTTCCATGACTCAA	467
人類DMD外顯子53.20.017	ATCTACTGTATAGGGACCCT	468
人類DMD外顯子53.20.018	TTTCTTTTGGATTGCATCTA	469
人類DMD外顯子53.20.019	CTTGGTTTCTGTGATTTTCT	470
人類DMD外顯子53.20.020	CTAACCTTGGTTTCTGTGAT	471
人類DMD外顯子53.20.021	TGATACTAACCTTGGTTTCT	472
人類DMD外顯子53.20.022	ATCTTTGATACTAACCTTGG	473
人類DMD外顯子53.20.023	AAGGTATCTTTGATACTAAC	474
人類DMD外顯子53.20.024	TTAAAAAGGTATCTTTGATA	475
人類DMD外顯子54.25.001	CTATAGATTTTTATGAGAAAGAGA	476
人類DMD外顯子54.25.002	AACTGCTATAGATTTTTATGAGAAA	477
人類DMD外顯子54.25.003	TGGCCAACTGCTATAGATTTTTATG	478
人類DMD外顯子54.25.004	GTCTTTGGCCAACTGCTATAGATT	479
人類DMD外顯子54.25.005	CGGAGGTCTTTGGCCAACTGCTATA	480
人類DMD外顯子54.25.006	ACTGGCGGAGGTCTTTGGCCAACTG	481
人類DMD外顯子54.25.007	TTTGTCTGCCACTGGCGGAGGTCTT	482
人類DMD外顯子54.25.008	AGTCATTTGCCACATCTACATTTGT	483
人類DMD外顯子54.25.008.2	TTTGCCACATCTACATTTGTCTGCC	484
人類DMD外顯子54.25.009	CCGGAGAAGTTTCAGGGCCAAGTCA	485
人類DMD外顯子54.25.010	GTATCATCTGCAGAATAATCCCGGA	486
人類DMD外顯子54.25.010.2	TAATCCCGGAGAAGTTTCAGGGCCA	487
人類DMD外顯子54.25.011	TTATCATGTGGACTTTTCTGGTATC	488
人類DMD外顯子54.25.012	AGAGGCATTGATATTCTCTGTTATC	489
人類DMD外顯子54.25.012.2	ATGTGGACTTTTCTGGTATCATCTG	490
人類DMD外顯子54.25.013	CTTTTATGAATGCTTCTCCAAGAGG	491
人類DMD外顯子54.25.013.2	ATATTCTCTGTTATCATGTGGACTT	492
人類DMD外顯子54.25.014	CATACCTTTTATGAATGCTTCTCCA	493

人類DMD外顯子54.25.014.2	CTCCAAGAGGCATTGATATTCTCTG	494
人類DMD外顯子54.25.015	TAATTCATACCTTTTATGAATGCTT	495
人類DMD外顯子54.25.015.2	CTTTTATGAATGCTTCTCCAAGAGG	496
人類DMD外顯子54.25.016	TAATGTAATTCATACCTTTTATGAA	497
人類DMD外顯子54.25.017	AGAAATAATGTAATTCATACCTTTT	498
人類DMD外顯子54.25.018	GTTTTAGAAATAATGTAATTCATAC	499
人類DMD外顯子54.20.001	GATTTTTATGAGAAAGAGA	500
人類DMD外顯子54.20.002	CTATAGATTTTTATGAGAAA	501
人類DMD外顯子54.20.003	AACTGCTATAGATTTTTATG	502
人類DMD外顯子54.20.004	TGGCCAACTGCTATAGATTT	503
人類DMD外顯子54.20.005	GTCTTTGGCCAACTGCTATA	504
人類DMD外顯子54.20.006	CGGAGGTCTTTGGCCAACTG	505
人類DMD外顯子54.20.007	TTTGTCTGCCACTGGCGGAG	506
人類DMD外顯子54.20.008	TTTGCCACATCTACATTTGT	507
人類DMD外顯子54.20.009	TTCAGGGCCAAGTCATTTGC	508
人類DMD外顯子54.20.010	TAATCCCGGAGAAGTTTCAG	509
人類DMD外顯子54.20.011	GTATCATCTGCAGAATAATC	510
人類DMD外顯子54.20.012	ATGTGGACTTTTCTGGTATC	511
人類DMD外顯子54.20.013	ATATTCTCTGTTATCATGTG	512
人類DMD外顯子54.20.014	CTCCAAGAGGCATTGATATT	513
人類DMD外顯子54.20.015	CTTTTATGAATGCTTCTCCA	514
人類DMD外顯子54.20.016	CATACCTTTTATGAATGCTT	515
人類DMD外顯子54.20.017	TAATTCATACCTTTTATGAA	516
人類DMD外顯子54.20.018	TAATGTAATTCATACCTTTT	517
人類DMD外顯子54.20.019	AGAAATAATGTAATTCATAC	518
人類DMD外顯子54.20.020	GTTTTAGAAATAATGTAATT	519
人類DMD外顯子55.25.001	CTGCAAAGGACCAAATGTTTCAGATG	520
人類DMD外顯子55.25.002	TCACCCTGCAAAGGACCAAATGTTT	521
人類DMD外顯子55.25.003	CTCACTCACCCTGCAAAGGACCAAA	522
人類DMD外顯子55.25.004	TCTCGCTCACTCACCCTGCAAAGGA	523
人類DMD外顯子55.25.005	CAGCCTCTCGCTCACTCACCCTGCA	524

人類DMD外顯子55.25.006	CAAAGCAGCCTCTCGCTCACTCACC	525
人類DMD外顯子55.25.007	TCTTCCAAAGCAGCCTCTCGCTCAC	526
人類DMD外顯子55.25.007.2	TCTATGAGTTTCTTCCAAAGCAGCC	527
人類DMD外顯子55.25.008	GTTGCAGTAATCTATGAGTTTCTTC	528
人類DMD外顯子55.25.008.2	GAACTGTTGCAGTAATCTATGAGTT	529
人類DMD外顯子55.25.009	TTCCAGGTCCAGGGGGAAGTGTTC	530
人類DMD外顯子55.25.010	GTAAGCCAGGCAAGAACTTTTCCA	531
人類DMD外顯子55.25.010.2	CCAGGCAAGAACTTTTCCAGGTCC	532
人類DMD外顯子55.25.011	TGGCAGTTGTTTCAGCTTCTGTAAG	533
人類DMD外顯子55.25.011.2	TTCAGCTTCTGTAAGCCAGGCAAGA	635
人類DMD外顯子55.25.012	GGTAGCATCCTGTAGGACATTGGCA	534
人類DMD外顯子55.25.012.2	GACATTGGCAGTTGTTTCAGCTTCT	535
人類DMD外顯子55.25.013	TCTAGGAGCCTTTCCTTACGGGTAG	536
人類DMD外顯子55.25.014	CTTTTACTCCCTTGGAGTCTTCTAG	537
人類DMD外顯子55.25.014.2	GAGCCTTTCCTTACGGGTAGCATCC	538
人類DMD外顯子55.25.015	TTGCCATTGTTTCATCAGCTCTTTT	539
人類DMD外顯子55.25.015.2	CTTGGAGTCTTCTAGGAGCCTTTCC	540
人類DMD外顯子55.25.016	CTTACTTGCCATTGTTTCATCAGCT	541
人類DMD外顯子55.25.016.2	CAGCTCTTTTACTCCCTTGGAGTCT	542
人類DMD外顯子55.25.017	CCTGACTTACTTGCCATTGTTTCAT	543
人類DMD外顯子55.25.018	AAATGCCTGACTTACTTGCCATTGT	544
人類DMD外顯子55.25.019	AGCGGAAATGCCTGACTTACTTGCC	545
人類DMD外顯子55.25.020	GCTAAAGCGGAAATGCCTGACTTAC	546
人類DMD外顯子55.20.001	AAGGACCAAATGTTTCAGATG	547
人類DMD外顯子55.20.002	CTGCAAAGGACCAAATGTTC	548
人類DMD外顯子55.20.003	TCACCCTGCAAAGGACCAAA	549
人類DMD外顯子55.20.004	CTCACTCACCTGCAAAGGA	550
人類DMD外顯子55.20.005	TCTCGCTCACTCACCTGCA	551
人類DMD外顯子55.20.006	CAGCCTCTCGCTCACTCACC	552
人類DMD外顯子55.20.007	CAAAGCAGCCTCTCGCTCAC	553
人類DMD外顯子55.20.008	TCTATGAGTTTCTTCCAAAG	554

人類DMD外顯子55.20.009	GAAGTGTTCAGTAATCTAT	555
人類DMD外顯子55.20.010	TTCCAGGTCCAGGGGGAAGT	556
人類DMD外顯子55.20.011	CCAGGCAAGAACTTTTCCA	557
人類DMD外顯子55.20.012	TTCAGCTTCTGTAAGCCAGG	558
人類DMD外顯子55.20.013	GACATTGGCAGTTGTTTCAG	559
人類DMD外顯子55.20.014	GGTAGCATCCTGTAGGACAT	560
人類DMD外顯子55.20.015	GAGCCTTTCCTTACGGGTAG	561
人類DMD外顯子55.20.016	CTTGGAGTCTTCTAGGAGCC	562
人類DMD外顯子55.20.017	CAGCTCTTTTACTCCCTTGG	563
人類DMD外顯子55.20.018	TTGCCATTGTTTCATCAGCT	564
人類DMD外顯子55.20.019	CTTACTTGCCATTGTTTCAT	565
人類DMD外顯子55.20.020	CCTGACTTACTTGCCATTGT	566
人類DMD外顯子55.20.021	AAATGCCTGACTTACTTGCC	567
人類DMD外顯子55.20.022	AGCGGAAATGCCTGACTTAC	568
人類DMD外顯子55.20.023	GCTAAAGCGGAAATGCCTGA	569
H50A(+02+30)-AVI-5656	CCACTCAGAGCTCAGATCTTCTAACT TCC	584
H50D(+07-18)-AVI-5915	GGGATCCAGTATACTTACAGGCTCC	585
H50A(+07+33)	CTTCCACTCAGAGCTCAGATCTTCTA A	586
H51A(+61+90)-AVI-4657	ACATCAAGGAAGATGGCATTCTAGT TTGG	587
H51A(+66+95)-AVI-4658	CTCCAACATCAAGGAAGATGGCATT TCTAG	588
H51A(+111+134)	TTCTGTCCAAGCCCGGTTGAAATC	589
H51A(+175+195)	CACCCACCATCACCTCYGTG	590
H51A(+199+220)	ATCATCTCGTTGATATCCTCAA	591
H51A(+66+90)	ACATCAAGGAAGATGGCATTCTAG	592
H51A(-01+25)	ACCAGAGTAACAGTCTGAGTAGGAG C	593
h51AON1	TCAAGGAAGATGGCATTCT	594
h51AON2	CCTCTGTGATTTTATAACTTGAT	595
H51D(+08-17)	ATCATTTTTTCTCATACCTTCTGCT	596

H51D(+16-07)	CTCATACCTTCTGCTTGATGATC	597
hAON#23	TGGCATTCTCTAGTTTGG	598
hAON#24	CCAGAGCAGGTACCTCCAACATC	599
H44A(+61+84)	TGTTTCAGCTTCTGTAGCCACTGA	600
H44A(+85+104)	TTTGTGTCTTTCTGAGAAAC	601
h44AON1	CGCCGCCATTTCTCAACAG	602
H44A(-06+14)	ATCTGTCAAATCGCCTGCAG	603
H45A(+71+90)	TGTTTTTGAGGATTGCTGAA	604
h45AON1	GCTGAATTATTTCTTCCCC	605
h45AON5	GCCCAATGCCATCCTGG	606
H45A(-06+20)	CCAATGCCATCCTGGAGTTCCTGTA A	607
H53A(+39+69)	CATTCAACTGTTGCCTCCGGTTCTGA AGGTG	608
H53A(+23+47)	CTGAAGGTGTTCTTGTAATCATCC	609
h53AON1	CTGTTGCCTCCGGTTCTG	610
H53A(-12+10)	ATTCTTTCAACTAGAATAAAAG	611
huEx45.30.66	GCCATCCTGGAGTTCCTGTAAGATA CCAAA	612
huEx45.30.71	CCAATGCCATCCTGGAGTTCCTGTA AGATA	613
huEx45.30.79	GCCGCTGCCCAATGCCATCCTGGAG TTCCT	614
huEx45.30.83	GTTTGCCGCTGCCCAATGCCATCCT GGAGT	615
huEx45.30.88	CAACAGTTTGCCGCTGCCCAATGCC ATCCT	616
huEx45.30.92	CTGACAACAGTTTGCCGCTGCCCAA TGCCA	617
huEx45.30.96	TGTTCTGACAACAGTTTGCCGCTGC CCAAT	618
huEx45.30.99	CAATGTTCTGACAACAGTTTGCCGCT GCCC	619

huEx45.30.103	CATTCAATGTTCTGACAACAGTTTGC CGCT	620
huEx45.30.120	TATTTCTTCCCCAGTTGCATTCAATG TTCT	621
huEx45.30.127	GCTGAATTATTTCTTCCCCAGTTGCA TTCA	622
huEx45.30.132	GGATTGCTGAATTATTTCTTCCCCAG TTGC	623
huEx45.30.137	TTTGAGGATTGCTGAATTATTTCTTC CCCA	624
huEx53.30.84	GTA T T C A T C C C A C T G A T T C T G A A T T C T T T	625
huEx53.30.88	T C T T G T A C T T C A T C C C A C T G A T T C T G A A T T	626
huEx53.30.91	T G T T C T T G T A C T T C A T C C C A C T G A T T C T G A	627
huEx53.30.103	C G G T T C T G A A G G T G T T C T T G T A C T T C A T C C	628
huEx53.30.106	C T C C G G T T C T G A A G G T G T T C T T G T A C T T C A	629
huEx53.30.109	T G C C T C C G G T T C T G A A G G T G T T C T T G T A C T	630
huEx53.30.112	T G T T G C C T C C G G T T C T G A A G G T G T T C T T G T	631
huEx53.30.115	A A C T G T T G C C T C C G G T T C T G A A G G T G T T C T	632
huEx53.30.118	T T C A A C T G T T G C C T C C G G T T C T G A A G G T G T	633
h50AON1		
h50AON2		
肽轉運體(NH ₂ 至COOH)*：		
rTAT	RRRQRRKKRC	570
R ₉ F ₂	RRRRRRRRRFFC	571
(RAhx) ₄ B	RAhxRAhxRAhxRAhxB	572
(RAhxR) ₄ AhxB；(P007)	RAhxRAhxRAhxRAhxRAhxB	573
(AhxRR) ₄ AhxB	AhxRAhxRAhxRAhxRAhxRAhxB	574

(RAhx) ₆ B	RAhxRAhxRAhxRAhxRAhxRAhxB	575
(RAhx) ₈ B	RAhxRAhxRAhxRAhxRAhxRAhxRAhxRAhx AhxB	576
(RAhxR) _s AhxB	RAhxRRAhxRRAhxRRAhxRRAhxRAhx B	577
(RAhxRRBR) ₂ AhxB (CPO6062)	RAhxRRBRRAhxRRBRAhxB	578
MSP	ASSLNIA	579
細胞穿透肽/導向肽/PMO結合物 (NH ₂ 至COOH及5'至3')		
MSP-PMO	ASSLNIA-XB- GGCCAAACCTCGGCTTACCTGAAAT	580 636
CP06062-MSP-PMO	RXRRBRRXRRBR-XB-ASSLNIA-X- GGCCAAACCTCGGCTTACCTGAAAT	581 636
MSP-CP06062-PMO	ASSLNIA-X-RXRRBRRXRRBR-B- GGCCAAACCTCGGCTTACCTGAAAT	582 636
CP06062-PMO	RXRRBRRXRRBR-XB- GGCCAAACCTCGGCTTACCTGAAAT	583 636

*Ahx為6-胺基己酸且B為β-丙胺酸。

【序列表】

<110> 美商AVI生物製藥公司(AVI BioPharma, Inc.)

<120> 用於杜顯氏肌肉萎縮症(DMD)之多重外顯子跳躍組合物

<130> 098136375; 103141650; 105129379; 107120221

<150> US 61/108,416

<151> 2008-10-24

<160> 651

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 25

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 1

ctgcaggtaa aagcatatgg atcaa 25

<210> 2

<211> 25

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 2

atcgccctgca ggtaaaagca tatgg 25

<210> 3

<211> 25

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 3

gtcaaatcgc ctgcaggtaa aagca 25

<210> 4

<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 4
gatctgtcaa atcgctgca ggtaa 25

<210> 5
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 5
caacagatct gtcaaatcg c tgc a 25

<210> 6
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 6
tttctcaaca gatctgtcaa atcg c 25

<210> 7
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 7
ccatttctca acagatctgt caaat 25

<210> 8
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 8
ataatgaaaa cgccgccatt tctca 25

<210> 9
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 9
aaatatcttt atatcataat gaaaa 25

<210> 10
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 10
tgtagccac tgattaaata tcttt 25

<210> 11
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 11
aaactgttca gcttctgtta gccac 25

<210> 12
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 12
ttgtgtcttt ctgagaaact gttca 25

<210> 13
<211> 25

<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 13	
ccaattctca ggaatttg tg tcttt	25
<210> 14	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 14	
gtatttagca tgttccaat tctca	25
<210> 15	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 15	
cttaagatac catttgtatt tagca	25
<210> 16	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 16	
cttaccttaa gataccattt gtatt	25
<210> 17	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	

<400> 17
aaagacttac cttaagatac cattt 25

<210> 18
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 18
aaatcaaaga cttaccttaa gatac 25

<210> 19
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 19
aaaacaaatc aaagacttac cttaa 25

<210> 20
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 20
tcgaaaaaac aaatcaaaga cttac 25

<210> 21
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 21
ctgtaagata ccaaaaaggc aaaac 25

<210> 22
<211> 25
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 22

cctgtaagat accaaaaagg caaaa 25

<210> 23

<211> 25

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 23

agttcctgta agataccaaa aaggc 25

<210> 24

<211> 25

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 24

gagttcctgt aagataccaa aaagg 25

<210> 25

<211> 25

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 25

cctggagttc ctgtaagata ccaaa 25

<210> 26

<211> 25

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 26

tcctggagtt cctgtaagat accaa 25

<210> 27
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 27
gccatcctgg agttcctgta agata 25

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

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 28
tgccatcctg gaggttcctgt aagat 25

<210> 29
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 29
ccaatgccat cctggagttc ctgta 25

<210> 30
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 30
cccaatgcca tcctggagtt cctgt 25

<210> 31
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 31
gctgccaat gccatcctgg agttc 25

<210> 32
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 32
cgctgccc aa tgccatcctg gagtt 25

<210> 33
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 33
aacagtttgc cgctgccc aa tgcca 25

<210> 34
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 34
ctgacaacag ttgccgctg cccaa 25

<210> 35
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 35
gttgcaattca atgttctgac aacag 25

<210> 36
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 36
gctgaattat ttcttcccca gttgc 25

<210> 37
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 37
attattttctt ccccagttgc attca 25

<210> 38
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 38
ggcatctggtt tttgaggatt gctga 25

<210> 39
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 39
tttgaggatt gctgaattat ttctt 25

<210> 40
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 40
aatttttcct gtagaatact ggcat 25

<210> 41
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 41
atactggcat ctgtttttga ggatt 25

<210> 42
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 42
accgcagatt caggcttccc aattt 25

<210> 43
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 43
aatttttcct gtagaatact ggcat 25

<210> 44
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 44
ctgtttgcag acctcctgcc accgc 25

<210> 45
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 45
agattcaggc ttcccaattt ttcct 25

<210> 46
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 46
ctcttttttc tgtctgacag ctgtt 25

<210> 47
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 47
acctcctgcc accgcagatt caggc 25

<210> 48
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 48
cctacctctt ttttctgtct gacag 25

<210> 49
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 49
gacagctggt tgcagacctc ctgcc 25

<210> 50
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 50
gtcgccctac ctcttttttc tgtct 25

<210> 51
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 51
gatctgtcgc cctacctctt ttttc 25

<210> 52
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 52
tattagatct gtcgccctac ctctt 25

<210> 53
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 53
attcctatta gatctgtcgc cctac 25

<210> 54

<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 54
agataccaaa aaggcaaac 20

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

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 55
aagataccaa aaaggcaaaa 20

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

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 56
cctgtaagat accaaaaagg 20

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

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 57
gagttcctgt aagataccaa 20

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

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 58	
tcctggagtt cctgtaagat	20
<210> 59	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 59	
tgccatcctg gaggtcctgt	20
<210> 60	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 60	
cccaatgccatcctggagtt	20
<210> 61	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 61	
cgctgcccaa tgccatcctg	20
<210> 62	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 62	
ctgacaacag tttgccgctg	20
<210> 63	
<211> 20	

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 63
gttgcaattca atgttctgac 20

<210> 64
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 64
attattttctt ccccgattgc 20

<210> 65
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 65
tttgaggatt gctgaattat 20

<210> 66
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 66
atactggcat ctgtttttga 20

<210> 67
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 67	
aatttttcct gtagaatact	20
<210> 68	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 68	
agattcaggc ttcccaattt	20
<210> 69	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 69	
acctcctgcc accgcagatt	20
<210> 70	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 70	
gacagctggt tgcagacctc	20
<210> 71	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 71	
ctcttttttc tgtctgacag	20
<210> 72	
<211> 20	
<212> DNA	

<213> 人工序列

<220>

<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 72

cctacctctt tttctgtct 20

<210> 73

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 73

gtcgccctac ctcttttttc 20

<210> 74

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 74

gatctgtcgc cctacctctt 20

<210> 75

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 75

tattagatct gtcgccctac 20

<210> 76

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 76

attcctatta gatctgtcgc 20

- <210> 77
- <211> 25
- <212> DNA
- <213> 人工序列
- <220>
- <223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 77
gggggatttg agaaaataaa attac 25

- <210> 78
- <211> 25
- <212> DNA
- <213> 人工序列
- <220>
- <223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 78
atttgagaaa ataaaattac cttga 25

- <210> 79
- <211> 25
- <212> DNA
- <213> 人工序列
- <220>
- <223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 79
ctagcctgga gaaagaagaa taaaa 25

- <210> 80
- <211> 25
- <212> DNA
- <213> 人工序列
- <220>
- <223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 80
agaaaataaa attaccttga cttgc 25

- <210> 81
- <211> 25
- <212> DNA
- <213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 81
ttcttctagc ctggagaaag aagaa 25

<210> 82
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 82
ataaaattac cttgacttgc tcaag 25

<210> 83
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 83
ttttgttctt ctagcctgga gaaag 25

<210> 84
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 84
attaccttga cttgctcaag ctttt 25

<210> 85
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 85
tattcttttg ttcttctagc ctgga 25

<210> 86
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 86
cttgacttgc tcaagctttt ctttt 25

<210> 87
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 87
caagatattc ttttgttctt ctagc 25

<210> 88
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 88
cttttagttg ctgctctttt ccagg 25

<210> 89
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 89
ccaggttcaa gtgggatact agcaa 25

<210> 90
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>		
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列		
<400> 90		
atctctttga aattctgaca agata	25	
<210> 91		
<211> 25		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列		
<400> 91		
agcaatgtta tctgcttcct ccaac	25	
<210> 92		
<211> 25		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列		
<400> 92		
aacaaattca tttaaattctc ttgga	25	
<210> 93		
<211> 25		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列		
<400> 93		
ccaaccataa aacaaattca tttaa	25	
<210> 94		
<211> 25		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列		
<400> 94		
ttcctccaac cataaaacaa attca	25	

<210> 95
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 95
tttaaattctc tttgaaattc tgaca 25

<210> 96
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 96
tgacaagata ttcttttggtt cttct 25

<210> 97
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 97
ttcaagtggg atactagcaa tgtta 25

<210> 98
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 98
agatattctt ttgttcttct agcct 25

<210> 99
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 99
ctgctctttt ccaggttcaa gtggg 25

<210> 100
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 100
ttcttttggt cttctagcct ggaga 25

<210> 101
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 101
cttttctttt agttgctgct ctttt 25

<210> 102
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 102
ttgttcttct agcctggaga aagaa 25

<210> 103
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 103
cttctagcct ggagaaagaa gaata 25

<210> 104

<211> 25	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 104	
agcctggaga aagaagaata aaatt	25
<210> 105	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 105	
ctggagaaag aagaataaaa ttggt	25
<210> 106	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 106	
gaaagaagaa taaaattggt	20
<210> 107	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 107	
ggagaaagaa gaataaaatt	20
<210> 108	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	

<400> 108 agcctggaga aagaagaata	20
<210> 109 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 109 cttctagcct ggagaaagaa	20
<210> 110 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 110 ttgttcttct agcctggaga	20
<210> 111 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 111 ttcttttggt cttctagcct	20
<210> 112 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 112 tgacaagata ttcttttggt	20
<210> 113 <211> 20	

<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 113	
atctctttga aattctgaca	20
<210> 114	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 114	
aacaaattca tttaaattctc	20
<210> 115	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 115	
ttctctcaac cataaaacaa	20
<210> 116	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 116	
agcaatgtta tctgcttcct	20
<210> 117	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	

<400> 117 ttcaagtggg atactagcaa	20
<210> 118 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 118 ctgctctttt ccaggttcaa	20
<210> 119 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 119 cttttctttt agttgctgct	20
<210> 120 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 120 cttgacttgc tcaagctttt	20
<210> 121 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 121 attaccttga cttgctcaag	20
<210> 122 <211> 20 <212> DNA	

<213> 人工序列

<220>

<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 122

ataaaattac cttgacttgc 20

<210> 123

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 123

agaaaataaa attaccttga 20

<210> 124

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 124

atttgagaaa ataaaattac 20

<210> 125

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 125

gggggatttg agaaaataaa 20

<210> 126

<211> 25

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 126

ctgaaacaga caaatgcaac aacgt 25

<210> 127
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 127
agtaactgaa acagacaaat gcaac 25

<210> 128
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 128
ccaccagtaa ctgaaacaga caaat 25

<210> 129
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 129
ctcttccacc agtaactgaa acaga 25

<210> 130
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 130
ggcaactctt ccaccagtaa ctgaa 25

<210> 131
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 131
gcaggggcaa ctcttccacc agtaa 25

<210> 132
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 132
ctggcgcagg ggcaactctt ccacc 25

<210> 133
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 133
tttaattggt tgagaattcc ctggc 25

<210> 134
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 134
ttgtttgaga attccctggc gcagg 25

<210> 135
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 135
gcacgggtcc tccagtttca tttaa 25

<210> 136
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 136
tccagtttca tttaattggt tgaga 25

<210> 137
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 137
gcttatggga gcacttaca gcacg 25

<210> 138
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 138
tacaagcacg ggtcctccag ttca 25

<210> 139
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 139
agtttatctt gctcttctgg gctta 25

<210> 140
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 140
tctgcttgag cttattttca agttt 25

<210> 141
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 141
atcttgctct tctgggctta tggga 25

<210> 142
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 142
ctttatccac tggagatttg tctgc 25

<210> 143
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 143
cttatatttca agtttatctt gctct 25

<210> 144
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 144
ctaaccttta tccactggag atttg 25

<210> 145
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 145
atttgtctgc ttgagcttat tttca 25

<210> 146
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 146
aatgtctaac ctttatccac tggag 25

<210> 147
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 147
tggttaatgt ctaaccttta tccac 25

<210> 148
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 148
agagatgggtt aatgtctaac cttta 25

<210> 149
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 149
acggaagaga tggttaatgt ctaac 25

<210> 150
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 150
acagacaaat gcaacaacgt 20

<210> 151
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 151
ctgaaacaga caaatgcaac 20

<210> 152
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 152
agtaactgaa acagacaaat 20

<210> 153
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 153
ccaccagtaa ctgaaacaga 20

<210> 154

<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 154	
ctcttccacc agtaactgaa	20
<210> 155	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 155	
ggcaactctt ccaccagtaa	20
<210> 156	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 156	
ctggcgcagg ggcaactctt	20
<210> 157	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 157	
ttgtttgaga attccctggc	20
<210> 158	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	

<400> 158 tccagtttca tttaattgtt	20
<210> 159 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 159 tacaagcacg ggtcctccag	20
<210> 160 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 160 gcttatggga gcacttaca	20
<210> 161 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 161 atcttgctct tctgggctta	20
<210> 162 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 162 cttatTTTca agtttatctt	20
<210> 163 <211> 20	

<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 163	
atttgtctgc ttgagcttat	20
<210> 164	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 164	
ctttatccac tggagatttg	20
<210> 165	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 165	
ctaacccttta tccactggag	20
<210> 166	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 166	
aatgtctaac ctttatccac	20
<210> 167	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	

<400> 167
tgggttaatgt ctaacccttta 20

<210> 168
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 168
agagatggtt aatgtctaac 20

<210> 169
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 169
acggaagaga tgggttaatgt 20

<210> 170
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 170
ctgaaaggaa aatacatttt aaaaa 25

<210> 171
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 171
cctgaaagga aaatacattt taaaa 25

<210> 172
<211> 25
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 172

gaaacctgaa aggaaaatac atttt 25

<210> 173

<211> 25

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 173

ggaaacctga aaggaaaata cattt 25

<210> 174

<211> 25

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 174

ctctggaaac ctgaaaggaa aatac 25

<210> 175

<211> 25

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 175

gctctggaaa cctgaaaggaa aaata 25

<210> 176

<211> 25

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 176

gtaaagctct ggaaacctga aagga 25

<210> 177
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 177
tcaggtaaag ctctggaaac ctgaa 25

<210> 178
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 178
ctcaggtaaa gctctggaaa cctga 25

<210> 179
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 179
gtttctcagg taaagctctg gaaac 25

<210> 180
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 180
tgtttctcag gtaaagctct ggaaa 25

<210> 181
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 181
aatttctcct tgtttctcag gtaaa 25

<210> 182
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 182
tttgagcttc aatttctcct tgttt 25

<210> 183
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 183
ttttatttga gcttcaattt ctccct 25

<210> 184
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 184
aagctgccca aggtctttta ttga 25

<210> 185
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 185
aggtcttcaa gctttttttc aagct 25

<210> 186
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 186
ttcaagcttt ttttcaagct gccca 25

<210> 187
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 187
gatgatttaa ctgctcttca aggtc 25

<210> 188
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 188
ctgctcttca aggtcttcaa gcttt 25

<210> 189
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 189
aggagataac cacagcagca gatga 25

<210> 190
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 190
cagcagatga tttaactgct ctica 25

<210> 191
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 191
atttccaact gattcctaag aggag 25

<210> 192
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 192
cttggttttg ttggtataa atttc 25

<210> 193
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 193
caactgattc ctaataggag ataac 25

<210> 194
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 194
cttaacgtca aatggtcctt cttgg 25

<210> 195
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 195
ttggttataa atttccaact gattc 25

<210> 196
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 196
cctaccttaa cgtcaaattg tcctt 25

<210> 197
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 197
tccttccttg tttggttgg tataa 25

<210> 198
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 198
agttccctac cttaacgtca aatgg 25

<210> 199
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 199
caaaaagttc cctaccttaa cgtca 25

<210> 200
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 200
taaagcaaaa agttccctac cttaa 25

<210> 201
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 201
atatTTaaag caaaaagttc cctac 25

<210> 202
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 202
aggaaaatac attttaaaaa 20

<210> 203
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 203
aaggaaaata cattttaaaa 20

<210> 204

<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 204	
cctgaaagga aaatacatTT	20
<210> 205	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 205	
ggaaacctga aaggaaaata	20
<210> 206	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 206	
gctctggaaa cctgaaagga	20
<210> 207	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 207	
gtaaagctct ggaaacctga	20
<210> 208	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	

<400> 208 ctcaggtaaa gctctggaaa	20
<210> 209 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 209 aatttctcct tgtttctcag	20
<210> 210 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 210 ttttatttga gcttcaattt	20
<210> 211 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 211 aagctgcccc aggtctttta	20
<210> 212 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 212 ttcaagcttt ttttcaagct	20
<210> 213 <211> 20	

<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 213	
ctgctcttca aggtcttcaa	20
<210> 214	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 214	
cagcagatga tttaactgct	20
<210> 215	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 215	
aggagataac cacagcagca	20
<210> 216	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 216	
caactgattc ctaataggag	20
<210> 217	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	

<400> 217	
ttggttataa atttccaact	20
<210> 218	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 218	
tccttcttgg ttggttggt	20
<210> 219	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 219	
cttaacgtca aatggtcctt	20
<210> 220	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 220	
cctaccttaa cgtcaaatgg	20
<210> 221	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 221	
agttccctac cttaacgtca	20
<210> 222	
<211> 20	
<212> DNA	

<213> 人工序列

<220>

<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 222

caaaaagttc cctaccttaa 20

<210> 223

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 223

taaagcaaaa agttccctac 20

<210> 224

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 224

atatttaaag caaaaagttc 20

<210> 225

<211> 25

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 225

ctggggaaaa gaaccatat agtgc 25

<210> 226

<211> 25

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 226

tcctggggaa aagaacccat atagt 25

<210> 227
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 227
gtttcctggg gaaaagaacc catat 25

<210> 228
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 228
cagtttcctg gggaaaagaa cccat 25

<210> 229
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 229
tttcagtttc ctggggaaaa gaacc 25

<210> 230
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 230
tatttcagtt tcctggggaa aagaa 25

<210> 231
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 231
tgctatttca gtttcctggg gaaaa 25

<210> 232
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 232
actgctattt cagtttcctg gggaa 25

<210> 233
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 233
tgaactgcta tttcagtttc ctggg 25

<210> 234
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 234
cttgaactgc tatttcagtt tcctg 25

<210> 235
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 235
tagcttgaac tgctatttca gtttc 25

<211> 25

<213> 人工序列

<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

tttagcttga actgctat tt cagtt

25

<211> 25

<213> 人工序列

<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

ttccacatcc ggttgtttag cttga

25

<211> 25

<213> 人工序列

<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

tgcccttttag acaaaatctc ttcca

25

<211> 25

<213> 人工序列

<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

tttagacaaa atctcttcca catcc

25

<211> 25

<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 240
gttttttcctt gtacaaatgc tgccc 25

<210> 241
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 241
gtacaaatgc tgcccttttag acaaa 25

<210> 242
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 242
cttcactggc tgagtggctg gtttt 25

<210> 243
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 243
ggctgggtttt tccttgtaca aatgc 25

<210> 244
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 244
attaccttca ctggctgagt ggctg 25

<210> 245
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 245
gcttcattac cttcactggc tgagt 25

<210> 246
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 246
aggttgcttc attaccttca ctggc 25

<210> 247
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 247
gctagaggtt gcttcattac cttca 25

<210> 248
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 248
atattgctag aggttgcttc attac 25

<210> 249
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 249
gaaaagaacc catatagtgc 20

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

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 250
gggaaaagaa cccatatagt 20

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

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 251
tcctggggaa aagaacccat 20

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

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 252
cagtttcctg gggaaaagaa 20

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

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 253
tatttcagtt tcctggggaa 20

<210> 254

<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 254	
actgctatatt cagtttctg	20
<210> 255	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 255	
cttgaactgc tatttcagtt	20
<210> 256	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 256	
tttagcttga actgctatatt	20
<210> 257	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 257	
ttccacatcc ggttgtttag	20
<210> 258	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	

<400> 258 ttagacaaa atctcttcca	20
<210> 259 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 259 gtacaaatgc tgccctttag	20
<210> 260 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 260 ggctggtttt tccttgtaca	20
<210> 261 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 261 cttcactggc tgagtggctg	20
<210> 262 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 262 attaccttca ctggctgagt	20
<210> 263 <211> 20	

<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 263	
gcttcattac cttcactggc	20
<210> 264	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 264	
aggttgcttc attaccttca	20
<210> 265	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 265	
gctagagggtt gcttcattac	20
<210> 266	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 266	
atattgctag aggttgcttc	20
<210> 267	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	

<400> 267
ctttaacaga aaagcataca catta 25

<210> 268
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 268
tcctctttaa cagaaaagca tacac 25

<210> 269
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 269
ttcctcttta acagaaaagc ataca 25

<210> 270
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 270
taacttcctc tttaacagaa aagca 25

<210> 271
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 271
ctaacttcct ctttaacaga aaagc 25

<210> 272
<211> 25
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 272

tcttctaact tcctctttaa cagaa 25

<210> 273

<211> 25

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 273

atcttctaac ttccctcttta acaga 25

<210> 274

<211> 25

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 274

tcagatcttc taacttcctc tttaa 25

<210> 275

<211> 25

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 275

ctcagatctt ctaacttcct cttta 25

<210> 276

<211> 25

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 276

agagctcaga tcttctaact tcttc 25

<210> 277
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 277
cagagctcag atcttctaac ttctt 25

<210> 278
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 278
cactcagagc tcagatcttc tact 24

<210> 279
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 279
ccttcactc agagctcaga tcttc 25

<210> 280
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 280
gtaaacggtt taccgccttc cactc 25

<210> 281
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 281
ctttgccctc agctcttgaa gtaaa 25

<210> 282
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 282
ccctcagctc ttgaagtaaa cggtt 25

<210> 283
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 283
ccaggagcta ggtcaggctg ctttg 25

<210> 284
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 284
ggtcaggctg ctttgccctc agctc 25

<210> 285
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 285
aggctccaat agtggtcagt ccagg 25

<210> 286
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 286
tcagtccagg agctaggtca ggctg 25

<210> 287
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 287
cttacaggct ccaatagtgg tcagt 25

<210> 288
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 288
gtatacttac aggctccaat agtgg 25

<210> 289
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 289
atccagtata cttacaggct ccaat 25

<210> 290
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 290
atgggatcca gtatacttac aggct 25

<210> 291
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 291
agagaatggg atccagtata cttac 25

<210> 292
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 292
acagaaaagc atacacatta 20

<210> 293
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 293
tttaacagaa aagcatacac 20

<210> 294
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 294
tcctctttaa cagaaaagca 20

<210> 295
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 295
taacttcctc tttaacagaa 20

<210> 296
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 296
tcttctaact tcctctttaa 20

<210> 297
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 297
tcagatcttc taacttcctc 20

<210> 298
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 298
ccttcactc agagctcaga 20

<210> 299
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 299
gtaaacggtt taccgccttc 20

<210> 300
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 300
ccctcagctc ttgaagtaaa 20

<210> 301
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 301
ggtcaggctg ctttgccctc 20

<210> 302
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 302
tcagtccagg agctaggtca 20

<210> 303
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 303
aggctccaat agtggtcagt 20

<210> 304

<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 304	
cttacaggct ccaatagtagg	20
<210> 305	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 305	
gtatacttac aggctccaat	20
<210> 306	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 306	
atccagtata cttacaggct	20
<210> 307	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 307	
atgggatcca gtatacttac	20
<210> 308	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	

<400> 308
agagaatggg atccagtata 20

<210> 309
<211> 26
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 309
ctaaaatatt ttgggtttt gcaaaa 26

<210> 310
<211> 26
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 310
gctaaaatat tttgggtttt tgcaaa 26

<210> 311
<211> 26
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 311
taggagctaa aatatttttg gttttt 26

<210> 312
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 312
agtaggagct aaaatat ttt gggtt 25

<210> 313
<211> 25

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 313
tgagtaggag ctaaaatatt ttggg 25

<210> 314
<211> 26
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 314
ctgagtagga gctaaaatat tttggg 26

<210> 315
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 315
cagtctgagt aggagctaaa atatt 25

<210> 316
<211> 26
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 316
acagtctgag taggagctaa aatatt 26

<210> 317
<211> 26
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 317
gagtaacagt ctgagtagga gctaaa 26

<210> 318
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 318
cagagtaaca gtctgagtag gagct 25

<210> 319
<211> 26
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 319
caccagagta acagtctgag taggag 26

<210> 320
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 320
gtcaccagag taacagtctg agtag 25

<210> 321
<211> 26
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 321
aaccacaggt tgtgtcacca gagtaa 26

<210> 322
<211> 25
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 322

gttgtgtcac cagagtaaca gtctg 25

<210> 323

<211> 26

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 323

tggcagtttc cttagtaacc acaggt 26

<210> 324

<211> 26

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 324

atttctagtt tggagatggc agtttc 26

<210> 325

<211> 25

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 325

ggaagatggc atttctagtt tggag 25

<210> 326

<211> 26

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 326

catcaaggaa gatggcatTT ctagtt 26

<210> 327
<211> 26
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 327
gagcaggtac ctccaacatc aaggaa 26

<210> 328
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 328
atctgccaga gcaggtacct ccaac 25

<210> 329
<211> 26
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 329
aagttctgtc caagcccggT tgaaat 26

<210> 330
<211> 26
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 330
cggttgaaat ctgccagagc aggtac 26

<210> 331
<211> 26
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 331
gagaaagcca gtcggttaagt tctgtc 26

<210> 332
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 332
gtcggtaagt tctgtccaag cccgg 25

<210> 333
<211> 26
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 333
ataacttgat caagcagaga aagcca 26

<210> 334
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 334
aagcagagaa agccagtcgg taagt 25

<210> 335
<211> 26
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 335
caccctctgt gattttataa cttgat 26

<210> 336
<211> 26
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 336
caaggtcacc caccatcacc ctctgt 26

<210> 337
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 337
catcacccctc tgtgatTTta taact 25

<210> 338
<211> 26
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 338
cttctgcttg atgatcatct cgttga 26

<210> 339
<211> 26
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 339
ccttctgctt gatgatcatc tcgttg 26

<210> 340
<211> 26
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>	
<223>	針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列
<400>	340
atctcgttga taccctcaag gtcacc	26
<210>	341
<211>	26
<212>	DNA
<213>	人工序列
<220>	
<223>	針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列
<400>	341
tcataccttc tgcttgatga tcatct	26
<210>	342
<211>	26
<212>	DNA
<213>	人工序列
<220>	
<223>	針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列
<400>	342
tcattttttc tcataccttc tgcttg	26
<210>	343
<211>	26
<212>	DNA
<213>	人工序列
<220>	
<223>	針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列
<400>	343
ttttctcata ccttctgctt gatgat	26
<210>	344
<211>	26
<212>	DNA
<213>	人工序列
<220>	
<223>	針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列
<400>	344
ttttatcatt ttttctcata ccttct	26

<210> 345
<211> 26
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 345
ccaacttttta tcatttttttc tcatac 26

<210> 346
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 346
atatttttggg tttttgcaaa 20

<210> 347
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 347
aaaatatattt gggtttttgc 20

<210> 348
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 348
gagctaaaat attttgggtt 20

<210> 349
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 349
agtaggagct aaaatatttt 20

<210> 350
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 350
gtctgagtag gagctaaaat 20

<210> 351
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 351
taacagtctg agtaggagct 20

<210> 352
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 352
cagagtaaca gtctgagtag 20

<210> 353
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 353
cacaggttgt gtcaccagag 20

<210> 354

<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 354
agtttcctta gtaaccacag 20

<210> 355
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 355
tagtttggag atggcagttt 20

<210> 356
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 356
ggaagatggc atttctagtt 20

<210> 357
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 357
tacctccaac atcaaggaag 20

<210> 358
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 358 atctgccaga gcaggtacct	20
<210> 359 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 359 ccaagcccgg ttgaaatctg	20
<210> 360 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 360 gtcggtaagt tctgtccaag	20
<210> 361 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 361 aagcagagaa agccagtcgg	20
<210> 362 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 362 ttttataact tgatcaagca	20
<210> 363 <211> 20	

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 363
catcacccctc tgtgatttta 20

<210> 364
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 364
ctcaaggtca cccaccatca 20

<210> 365
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 365
catctcgttg atatcctcaa 20

<210> 366
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 366
cttctgcttg atgatcatct 20

<210> 367
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 367 cataccttct gcttgatgat	20
<210> 368 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 368 tttctcatac cttctgcttg	20
<210> 369 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 369 cattttttct cataccttct	20
<210> 370 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 370 tttatcattt tttctcatac	20
<210> 371 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 371 caacttttat cattttttct	20
<210> 372 <211> 25 <212> DNA	

<213> 人工序列

<220>

<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 372

ctgtaagaac aaatatccct tagta 25

<210> 373

<211> 25

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 373

tgcctgtaag aacaaatatc cctta 25

<210> 374

<211> 25

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 374

gttgctgta agaacaaata tccct 25

<210> 375

<211> 25

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 375

attgttgct gtaagaacaa atatc 25

<210> 376

<211> 25

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 376

gcattgttgc ctgtaagaac aaata 25

<210> 377
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 377
cctgcattgt tgcctgtaag aacaa 25

<210> 378
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 378
atcctgcatt gttgcctgta agaac 25

<210> 379
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 379
caaatcctgc attgttgcct gtaag 25

<210> 380
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 380
tccaaatcct gcattgttgc ctgta 25

<210> 381
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 381
tgttccaaat cctgcattgt tgcct 25

<210> 382
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 382
tctgttccaa atcctgcatt gttgc 25

<210> 383
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 383
aactggggac gcctctgttc caaat 25

<210> 384
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 384
gcctctgttc caaatcctgc attgt 25

<210> 385
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 385
cagcggtaat gagttcttcc aactg 25

<210> 386
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 386
cttccaactg gggacgcctc tgttc 25

<210> 387
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 387
cttgtttttc aaattttggg cagcg 25

<210> 388
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 388
ctagcctctt gattgctggt cttgt 25

<210> 389
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 389
ttttcaaatt ttgggcagcg gtaat 25

<210> 390
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>		
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列		
<400> 390		
ttcgatccgt	aatgattggt	ctagc
		25
<210> 391		
<211> 25		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列		
<400> 391		
gattgctggg	cttggttttc	aaatt
		25
<210> 392		
<211> 25		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列		
<400> 392		
cttacttcga	tccgtaatga	ttggt
		25
<210> 393		
<211> 25		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列		
<400> 393		
ttgttctagc	ctcttgattg	ctggg
		25
<210> 394		
<211> 25		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列		
<400> 394		
aaaaacttac	ttcgatccgt	aatga
		25

<210> 395
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 395
tgttaaaaaa cttacttcga tccgt 25

<210> 396
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 396
atgcttggtta aaaaacttac ttcga 25

<210> 397
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 397
gtcccatgct tgttaaaaaa cttac 25

<210> 398
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 398
agaacaaata tcccttagta 20

<210> 399
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 399
gtaagaacaa atatccctta 20

<210> 400
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 400
tgcctgtaag aacaaatatc 20

<210> 401
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 401
attgttgcct gtaagaacaa 20

<210> 402
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 402
cctgcattgt tgcctgtaag 20

<210> 403
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 403
caaatcctgc attgttgcct 20

<210> 404

<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 404
gcctctgttc caaatcctgc 20

<210> 405
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 405
cttccaactg gggacgcctc 20

<210> 406
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 406
cagcggtaat gaggcttcc 20

<210> 407
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 407
ttttcaaatt ttgggcagcg 20

<210> 408
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 408 gattgctggt cttgtttttc	20
<210> 409 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 409 ttgttctagc ctcttgattg	20
<210> 410 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 410 ttcgatccgt aatgattgtt	20
<210> 411 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 411 cttacttcga tccgtaatga	20
<210> 412 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 412 aaaaacttac ttcgatccgt	20
<210> 413 <211> 20	

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 413
tgttaaaaaa cttacttcga 20

<210> 414
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 414
atgcttggtta aaaaacttac 20

<210> 415
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 415
gtcccatgct tgttaaaaaa 20

<210> 416
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 416
ctagaataaa aggaaaaata aatat 25

<210> 417
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 417
aactagaata aaaggaaaaa taaat 25

<210> 418
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 418
ttcaactaga ataaaaggaa aaata 25

<210> 419
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 419
ctttcaacta gaataaaagg aaaaa 25

<210> 420
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 420
attctttcaa ctagaataaa aggaa 25

<210> 421
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 421
gaattctttc aactagaata aaagg 25

<210> 422
<211> 25
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 422

tctgaattct ttcaactaga ataaa 25

<210> 423

<211> 25

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 423

attctgaatt ctttcaacta gaata 25

<210> 424

<211> 25

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 424

ctgattctga attctttcaa ctaga 25

<210> 425

<211> 25

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 425

cactgattct gaattctttc aacta 25

<210> 426

<211> 25

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 426

tcccactgat tctgaattct ttcaa	25
<210> 427	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 427	
catcccactg attctgaatt ctttc	25
<210> 428	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 428	
tacttcatcc cactgattct gaatt	25
<210> 429	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 429	
ctgaagggtgt tcttgactt catcc	25
<210> 430	
<211> 24	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 430	
cggttctgaa ggtgttcttg tact	24
<210> 431	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> 人工序列	

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 431
ctgttgccctc cggttctgaa ggtgt 25

<210> 432
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 432
tttcattcaa ctgttgccctc cggtt 25

<210> 433
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 433
taacatttca ttcaactgtt gcctc 25

<210> 434
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 434
ttgtgttgaa tcctttaaca tttca 25

<210> 435
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 435
tcttccttag cttccagcca ttgtg 25

<210> 436
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 436
cttagcttcc agccattgtg ttgaa 25

<210> 437
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 437
gtcctaagac ctgctcagct tcttc 25

<210> 438
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 438
ctgctcagct tcttccttag cttcc 25

<210> 439
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 439
ctcaagcttg gctctggcct gtcct 25

<210> 440
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 440
ggcctgtcct aagacctgct cagct 25

<210> 441
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 441
tagggaccct ccttccatga ctcaa 25

<210> 442
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 442
tttggattgc atctactgta taggg 25

<210> 443
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 443
accctccttc catgactcaa gcttg 25

<210> 444
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 444
cttggtttct gtgattttct tttgg 25

<210> 445
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 445
atctactgta tagggaccct ccttc 25

<210> 446
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 446
ctaaccttgg tttctgtgat tttct 25

<210> 447
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 447
tttcttttgg attgcatcta ctgta 25

<210> 448
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 448
tgatactaac cttggtttct gtgat 25

<210> 449
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 449
atctttgata ctaaccttgg ttct 25

<210> 450
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 450
aaggtatctt tgatactaac cttgg 25

<210> 451
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 451
ttaaaaaggt atctttgata ctaac 25

<210> 452
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 452
ataaaaggaa aaataaatat 20

<210> 453
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 453
gaataaaagg aaaaataaat 20

<210> 454

<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 454
aactagaata aaaggaaaaa 20

<210> 455
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 455
ctttcaacta gaataaaagg 20

<210> 456
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 456
gaattctttc aactagaata 20

<210> 457
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 457
attctgaatt ctttcaacta 20

<210> 458
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 458
tacttcatcc cactgattct 20

<210> 459
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 459
ctgaagggtgt tcttgtact 19

<210> 460
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 460
ctgttgccctc cggttctgaa 20

<210> 461
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 461
taacatttca ttcaactgtt 20

<210> 462
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 462
ttgtgttgaa tcctttaaca 20

<210> 463
<211> 20

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 463
cttagcttcc agccattgtg 20

<210> 464
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 464
ctgctcagct tcttccttag 20

<210> 465
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 465
ggcctgtcct aagacctgct 20

<210> 466
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 466
ctcaagcttg gctctggcct 20

<210> 467
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 467 accctccttc catgactcaa	20
<210> 468 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 468 atctactgta tagggaccct	20
<210> 469 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 469 tttcttttgg attgcatcta	20
<210> 470 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 470 cttggtttct gtgattttct	20
<210> 471 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 471 ctaacccttg tttctgtgat	20
<210> 472 <211> 20 <212> DNA	

<213> 人工序列

<220>

<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 472

tgataactaac cttggtttct 20

<210> 473

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 473

atctttgata ctaaccttgg 20

<210> 474

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 474

aaggtatctt tgataactaac 20

<210> 475

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 475

ttaaaaaggt atctttgata 20

<210> 476

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 476

ctatagattt ttatgagaaa gaga 24

<210> 477
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 477
aactgctata gatttttatg agaaa 25

<210> 478
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 478
tggccaactg ctatagattt ttatg 25

<210> 479
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 479
gtcttttgcc aactgctata gattt 25

<210> 480
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 480
cggaggtctt tggccaactg ctata 25

<210> 481
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 481
actggcggag gtctttggcc aactg 25

<210> 482
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 482
tttgtctgcc actggcggag gtctt 25

<210> 483
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 483
agtcatttgc cacatctaca tttgt 25

<210> 484
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 484
tttgccacat ctacatttgt ctgcc 25

<210> 485
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 485
ccggagaagt ttcagggcca agtca 25

<210> 486
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 486
gtatcatctg cagaataatc ccgga 25

<210> 487
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 487
taatcccga gaagtttcag ggcca 25

<210> 488
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 488
ttatcatgtg gacttttctg gtatc 25

<210> 489
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 489
agaggcattg atattctctg ttatc 25

<210> 490
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>		
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列		
<400> 490		
atgtggactt ttctggatc atctg	25	
<210> 491		
<211> 25		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列		
<400> 491		
cttttatgaa tgcttctcca agagg	25	
<210> 492		
<211> 25		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列		
<400> 492		
atattctctg ttatcatgtg gactt	25	
<210> 493		
<211> 25		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列		
<400> 493		
catacctttt atgaatgctt ctcca	25	
<210> 494		
<211> 25		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列		
<400> 494		
ctccaagagg cattgatatt ctctg	25	

<210> 495
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 495
taattcatac cttttatgaa tgctt 25

<210> 496
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 496
cttttatgaa tgcttctcca agagg 25

<210> 497
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 497
taatgtaatt catacctttt atgaa 25

<210> 498
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 498
agaaataatg taattcatac ctttt 25

<210> 499
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 499
gttttagaaa taatgtaatt catac 25

<210> 500
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 500
gatttttatg agaaagaga 19

<210> 501
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 501
ctatagattt ttatgagaaa 20

<210> 502
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 502
aactgctata gatttttatg 20

<210> 503
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 503
tggccaactg ctatagattt 20

<210> 504

<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 504
gtctttggcc aactgctata 20

<210> 505
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 505
cggagggtctt tggccaactg 20

<210> 506
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 506
tttgtctgcc actggcggag 20

<210> 507
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 507
tttgccacat ctacatttgt 20

<210> 508
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 508 ttcagggcca agtcatttgc	20
<210> 509 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 509 taatcccga gaagtttcag	20
<210> 510 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 510 gtatcatctg cagaataatc	20
<210> 511 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 511 atgtggactt ttctggtatc	20
<210> 512 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 512 atattctctg ttatcatgtg	20
<210> 513 <211> 20	

<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 513	
ctccaagagg cattgatatt	20
<210> 514	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 514	
cttttatgaa tgcttctcca	20
<210> 515	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 515	
catacctttt atgaatgctt	20
<210> 516	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 516	
taattcatac cttttatgaa	20
<210> 517	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	

<400> 517
taatgtaatt catacctttt 20

<210> 518
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 518
agaaataatg taattcatac 20

<210> 519
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 519
gttttagaaa taatgtaatt 20

<210> 520
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 520
ctgcaaagga ccaaatgttc agatg 25

<210> 521
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 521
tcaccctgca aaggaccaa tgttc 25

<210> 522
<211> 25
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 522

ctcactcacc ctgcaaagga ccaaa 25

<210> 523

<211> 25

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 523

tctcgctcac tcaccctgca aagga 25

<210> 524

<211> 25

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 524

cagcctctcg ctcactcacc ctgca 25

<210> 525

<211> 25

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 525

caaagcagcc tctcgctcac tcacc 25

<210> 526

<211> 25

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 526

tcttccaaag cagcctctcg ctcac 25

<210> 527
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 527
tctatgagtt tcttccaaag cagcc 25

<210> 528
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 528
gttgcagtaa tctatgagtt tcttc 25

<210> 529
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 529
gaactgttgc agtaatctat gagtt 25

<210> 530
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 530
ttccaggtcc agggggaact gttgc 25

<210> 531
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 531
gtaagccagg caagaaactt ttcca 25

<210> 532
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 532
ccaggcaaga aactttttcca ggtcc 25

<210> 533
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 533
tggcagttgt ttcagcttct gtaag 25

<210> 534
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 534
ggtagcatcc tgtaggacat tggca 25

<210> 535
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 535
gacattggca gttgtttcag ctctc 25

<210> 536
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 536
tctaggagcc tttccttacg ggtag 25

<210> 537
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 537
cttttactcc cttggagtct tctag 25

<210> 538
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 538
gagcctttcc ttacgggtag catcc 25

<210> 539
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 539
ttgccattgt ttcatcagct ctttt 25

<210> 540
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>	
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 540	
cttggagtct tctaggagcc tticc	25
<210> 541	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 541	
cttacttgcc attgtttcat cagct	25
<210> 542	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 542	
cagctctttt actcccttgg agtct	25
<210> 543	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 543	
cctgacttac ttgccattgt ttcat	25
<210> 544	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 544	
aaatgcctga cttacttgcc attgt	25

<210> 545
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 545
agcggaaatg cctgacttac ttgcc 25

<210> 546
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 546
gctaaagcgg aaatgcctga cttac 25

<210> 547
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 547
aaggaccaa tggttcagatg 20

<210> 548
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 548
ctgcaaagga ccaaattgttc 20

<210> 549
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 549
tcaccctgca aaggaccaaa 20

<210> 550
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 550
ctcactcacc ctgcaaagga 20

<210> 551
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 551
tctcgctcac tcaccctgca 20

<210> 552
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 552
cagcctctcg ctcactcacc 20

<210> 553
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 553
caaagcagcc tctcgctcac 20

<210> 554

<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 554
tctatgagtt tcttccaaag 20

<210> 555
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 555
gaactgttgc agtaatctat 20

<210> 556
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 556
ttccaggtcc agggggaact 20

<210> 557
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 557
ccaggcaaga aacttttcca 20

<210> 558
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 558 ttcagcttct gtaagccagg	20
<210> 559 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 559 gacattggca gttgtttcag	20
<210> 560 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 560 ggtagcatcc tgtaggacat	20
<210> 561 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 561 gagcctttcc ttacgggtag	20
<210> 562 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 562 cttggagtct tctaggagcc	20
<210> 563 <211> 20	

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 563
cagctctttt actcccttgg 20

<210> 564
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 564
ttgccattgt ttcacagct 20

<210> 565
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 565
cttacttgcc attgtttcat 20

<210> 566
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 566
cctgacttac ttgccattgt 20

<210> 567
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 567
aaatgcctga cttacttgcc 20

<210> 568
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 568
agcggaaatg cctgacttac 20

<210> 569
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 569
gctaaagcgg aaatgcctga 20

<210> 570
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 用於細胞內傳遞PMO之肽轉運體

<400> 570
Arg Arg Arg Gln Arg Arg Lys Lys Arg Cys
1 5 10

<210> 571
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 用於細胞內傳遞PMO之肽轉運體

<400> 571
Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Phe Phe Cys
1 5 10

<210> 572
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 用於細胞內傳遞PMO之肽轉運體

<220>
<221> MOD_RES
<222> 3, 6, 9, 12
<223> X = 6-胺基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> 13
<223> X = β -丙胺酸

<400> 572
Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Xaa
1 5 10

<210> 573
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 用於細胞內傳遞PMO之肽轉運體

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 5, 8, 11, 13
<223> X = 6-胺基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> 14
<223> X = β -丙胺酸

<400> 573
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Xaa Xaa
1 5 10

<210> 574
<211> 14
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 用於細胞內傳遞PMO之肽轉運體

<220>

<221> MOD_RES

<222> 1, 4, 7, 10, 13

<223> X = 6-胺基己酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> 14

<223> X = β -丙胺酸

<400> 574

Xaa	Arg	Arg	Xaa	Arg	Arg	Xaa	Arg	Arg	Xaa	Arg	Arg	Xaa	Xaa
1				5						10			

<210> 575

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 用於細胞內傳遞PMO之肽轉運體

<220>

<221> MOD_RES

<222> 2, 4, 6, 8, 10, 12

<223> X = 6-胺基己酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> 13

<223> X = β -丙胺酸

<400> 575

Arg	Xaa	Arg	Xaa	Arg	Xaa	Arg	Xaa	Arg	Xaa	Arg	Xaa	Xaa
1				5						10		

<210> 576

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 用於細胞內傳遞PMO之肽轉運體

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16
<223> X = 6-胺基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> 17
<223> X = β -丙胺酸

<400> 576
Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg Xaa
1 5 10 15
Xaa

<210> 577
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 用於細胞內傳遞PMO之肽轉運體

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 5, 8, 11, 14, 16
<223> X = 6-胺基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> 17
<223> X = β -丙胺酸

<400> 577
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Xaa
1 5 10 15
Xaa

<210> 578
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 用於細胞內傳遞PMO之肽轉運體

<220>
<221> MOD_RES
<222> 1, 8, 13
<223> X = 6-胺基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> 5, 11, 14
<223> X = β -丙胺酸

<400> 578
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Xaa Xaa
1 5 10

<210> 579
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 用於細胞內傳遞PMO之肽轉運體

<400> 579
Ala Ser Ser Leu Asn Ile Ala
1 5

<210> 580
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 細胞穿透肽/導向肽/PMO結合物

<220>
<221> MOD_RES
<222> 8
<223> X = 中性胺基酸C(=O) (CHR)_n NH-，其中n為2至7且各R獨立地為H或甲基

<220>
<221> MOD_RES
<222> 9
<223> X = β -丙胺酸

<400> 580
Ala Ser Ser Leu Asn Ile Ala Xaa Xaa

1 5

<210> 581

<211> 22

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 細胞穿透肽/導向肽/PMO結合物

<220>

<221> MOD_RES

<222> 2, 8, 13, 22

<223> X = 中性胺基酸C(=O) (CHR)_n NH-，其中n為2至7且各R獨立地為H或甲基

<220>

<221> MOD_RES

<222> 5, 11, 14

<223> X = β-丙胺酸

<400> 581

Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Xaa Xaa Ala Ser
1 5 10 15
Ser Leu Asn Ile Ala Xaa
20

<210> 582

<211> 21

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 細胞穿透肽/導向肽/PMO結合物

<220>

<221> MOD_RES

<222> 8, 10, 16

<223> X = 中性胺基酸C(=O) (CHR)_n NH-，其中n為2至7且各R獨立地為H或甲基

<220>

<221> MOD_RES

<222> 13, 19, 21

<223> Xaa = β-丙胺酸

<400> 582

Ala Ser Ser Leu Asn Ile Ala Xaa Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa

1 5 10 15
Arg Arg Xaa Arg Xaa
20

<210> 583
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 細胞穿透肽/導向肽/PMO結合物

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 8, 13
<223> X = 中性胺基酸C(=O) (CHR)n NH-，其中n爲2至7且各R獨立地爲H或甲基

<220>
<221> MOD_RES
<222> 5, 11, 14
<223> X = β -丙胺酸

<400> 583
Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Xaa Arg Xaa Xaa
1 5 10

<210> 584
<211> 29
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 584
ccactcagag ctcagatctt ctaacttcc 29

<210> 585
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 585
gggatccagt atacttacag gctcc 25

<210> 586
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 586
cttccactca gagctcagat cttctaa 27

<210> 587
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 587
acatcaagga agatggcatt tctagtttgg 30

<210> 588
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 588
ctccaacatc aaggaagatg gcatttctag 30

<210> 589
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 589
ttctgtccaa gcccgttga aatc 24

<210> 590
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>	
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 590	
caccacccat caccctcygt g	21
<210> 591	
<211> 22	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 591	
atcatctcgt tgatatcctc aa	22
<210> 592	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 592	
acatcaagga agatggcatt tctag	25
<210> 593	
<211> 26	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 593	
accagagtaa cagtctgagt aggagc	26
<210> 594	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 594	
tcaaggaaga tggcatttct	20

<210> 595
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 595
cctctgtgat tttataactt gat 23

<210> 596
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 596
atcatttttt ctcatacctt ctgct 25

<210> 597
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 597
ctcatacctt ctgcttgatg atc 23

<210> 598
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 598
tggcatttct agtttgg 17

<210> 599
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 599
ccagagcagg tacctccaac atc 23

<210> 600
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 600
tgttcagctt ctgttagcca ctga 24

<210> 601
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 601
tttgtgtctt tctgagaaac 20

<210> 602
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 602
cgccgccatt tctcaacag 19

<210> 603
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 603
atctgtcaaa tcgcctgcag 20

<210> 604

<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 604
tgtttttgag gattgctgaa 20

<210> 605
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 605
gctgaattat ttcttcccc 19

<210> 606
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 606
gccaatgcc atcctgg 17

<210> 607
<211> 26
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 607
ccaatgccaat cctggagtgc ctgtaa 26

<210> 608
<211> 31
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 608
cattcaactg ttgcctccgg ttctgaaggt g 31

<210> 609
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 609
ctgaaggtgt tcttgtactt catcc 25

<210> 610
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 610
ctgttgccctc cggttctg 18

<210> 611
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 611
attctttcaa ctagaataaa ag 22

<210> 612
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 612
gccatcctgg agttcctgta agatacaaaa 30

<210> 613
<211> 30

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 613
ccaatgccat cctggagttc ctgtaagata 30

<210> 614
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 614
gccgctgccc aatgccatcc tggagttcct 30

<210> 615
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 615
gtttgccgct gcccattgcc atcctggagt 30

<210> 616
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 616
caacagtttg ccgctgcca atgccatcct 30

<210> 617
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 617	
ctgacaacag ttgccgctg cccaatgcca	30
<210> 618	
<211> 30	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 618	
tgttctgaca acagtttgcc gctgccaat	30
<210> 619	
<211> 30	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 619	
caatgttctg acaacagttt gccgctgcc	30
<210> 620	
<211> 30	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 620	
cattcaatgt tctgacaaca gtttgccgt	30
<210> 621	
<211> 30	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列	
<400> 621	
tatttcttcc ccagttgcat tcaatgttct	30
<210> 622	
<211> 30	
<212> DNA	

<213> 人工序列

<220>

<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 622

gctgaattat ttcttcccca gttgcattca 30

<210> 623

<211> 30

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 623

ggattgctga attatttctt cccagttgc 30

<210> 624

<211> 30

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 624

tttgaggatt gctgaattat ttcttcccca 30

<210> 625

<211> 30

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 625

gtacttcac ccactgattc tgaattcttt 30

<210> 626

<211> 30

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 626

tcttgtactt catcccactg attctgaatt 30

<210> 627
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 627
tgttcttgta cttcatccca ctgattctga 30

<210> 628
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 628
cggttctgaa ggtgttcttg tacttcatcc 30

<210> 629
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 629
ctccggttct gaagggttc ttgtacttca 30

<210> 630
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 630
tgcctccggt tctgaagtg ttcttgact 30

<210> 631
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 631
tgttgcctcc ggttctgaag gtgttcttgt 30

<210> 632
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 632
aactgttgcc tccggttctg aaggtgttct 30

<210> 633
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 633
ttcaactgtt gcctccggtt ctgaaggtgt 30

<210> 634
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 634
taaagctctg gaaacctgaa aggaa 25

<210> 635
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 針對經預加工人類肌縮蛋白之目標拼湊位點的反義序列

<400> 635
ttcagcttct gtaagccagg caaga 25

<210> 636
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 反義寡聚物

<400> 636
ggccaaacct cggcttacct gaaat 25

<210> 637
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 富含精胺酸之肽轉運體

<220>
<221> VARIANT
<222> 1, 3, 4, 7, 9, 10
<223> Xaa = K、R或精胺酸類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> 2, 8
<223> Xaa = 中性胺基酸C(=O) (CHR)_n NH-，其中n為2至7且各R獨立地為H或甲基

<220>
<221> VARIANT
<222> 5, 6, 11, 12
<223> Xaa = 具有中性芳烷基側鏈之α胺基酸

<400> 637
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10

<210> 638
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 富含精胺酸之肽轉運體

<220>

<221> MOD_RES
<222> 2, 6, 8, 12
<223> Xaa = 中性胺基酸C(=O) (CHR)n NH-，其中n爲2至7且各R獨立地爲H或甲基

<400> 638
Arg Xaa Arg Arg Arg Xaa Arg Xaa Arg Arg Arg Xaa
1 5 10

<210> 639
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 富含精胺酸之肽轉運體

<220>
<221> MOD_RES
<222> 3, 5, 9
<223> Xaa = 中性胺基酸C(=O) (CHR)n NH-，其中n爲2至7且各R獨立地爲H或甲基

<400> 639
Arg Arg Xaa Arg Xaa Arg Arg Arg Xaa
1 5

<210> 640
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> PCR引子

<400> 640
ccagagcttt acctgagaaa caag 24

<210> 641
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> PCR引子

<400> 641
ccagccactc agccagtgaa g 21

<210> 642
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> PCR引子

<400> 642
cgatccgtaa tgattgttct agcc 24

<210> 643
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> PCR引子

<400> 643
catttcattc aactgttgcc tccg 24

<210> 644
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> PCR引子

<400> 644
caatgctcct gacctctgtg c 21

<210> 645
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> PCR引子

<400> 645
gtctacaaca aagctcaggt cg 22

<210> 646
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> PCR引子

<400> 646

gcaatgttat ctgcttctc caacc

25

<210> 647

<211> 22

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> PCR引子

<400> 647

gctcttttcc aggttcaagt gg

22

<210> 648

<211> 23

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> PCR引子

<400> 648

cttggacaga acttaccgac tgg

23

<210> 649

<211> 21

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> PCR引子

<400> 649

gcaggatttg gaacagaggc g

21

<210> 650

<211> 23

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> PCR引子

<400> 650

catctacatt tgtctgccac tgg

23

<210> 651
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> PCR引子

<400> 651
gtttcttcca aagcagcctc tgc

23

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種反義寡核苷酸，其含有20至35個N-嗎啉基(morpholino)次單位由含磷次單位間鍵聯連接，該等含磷次單位間鍵聯將一個次單位之N-嗎啉基氮與相鄰次單位之5'環外碳聯接，其包含選自以下之序列：

cagcctctcgctcactcacc (SEQ ID NO: 552)、
caaagcagcctctcgctcactcacc (SEQ ID NO: 525)、
cagcctctcgctcactcaccctgca (SEQ ID NO: 524)、
tctcgctcactcaccctgca (SEQ ID NO: 551)、
caaagcagcctctcgctcac (SEQ ID NO: 553)、
tcttccaaagcagcctctcgctcac (SEQ ID NO: 526)、
tctatgagtttcttccaaagcagcc (SEQ ID NO: 527)及
tctatgagtttcttccaaag (SEQ ID NO: 554)，

其中該反義寡核苷酸與人類肌縮蛋白(dystrophin)之前mRNA (pre-mRNA)互補以誘導外顯子55跳躍(skipping)；或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項2】

如請求項1之反義寡核苷酸，或其醫藥學上可接受之鹽，其中該反義寡核苷酸包含選自由以下組成之群之序列：

cagcctctcgctcactcacc (SEQ ID NO: 552)、
caaagcagcctctcgctcactcacc (SEQ ID NO: 525)、
cagcctctcgctcactcaccctgca (SEQ ID NO: 524)及
tctcgctcactcaccctgca (SEQ ID NO: 551)。

【請求項3】

如請求項1之反義寡核苷酸，或其醫藥學上可接受之鹽，其中該反義寡核苷酸包含序列cagcctctcgctcactcacc (SEQ ID NO: 552)。

【請求項4】

如請求項1之反義寡核苷酸，或其醫藥學上可接受之鹽，其中該反義寡核苷酸由選自以下之寡核苷酸序列組成：

cagcctctcgctcactcacc (SEQ ID NO: 552)、
caaagcagcctctcgctcactcacc (SEQ ID NO: 525)、
cagcctctcgctcactcaccctgca (SEQ ID NO: 524)、
tctcgctcactcaccctgca (SEQ ID NO: 551)、
caaagcagcctctcgctcac (SEQ ID NO: 553)、
tcttccaaagcagcctctcgctcac (SEQ ID NO: 526)、
tctatgagtttcttccaaagcagcc (SEQ ID NO: 527)及
tctatgagtttcttccaaag (SEQ ID NO: 554)。

【請求項5】

如請求項1至4中任一項之反義寡核苷酸，或其醫藥學上可接受之鹽，具有尿嘧啶鹼基(U)取代胸腺嘧啶鹼基(T)。

【請求項6】

如請求項1至5中任一項之反義寡核苷酸，或其醫藥學上可接受之鹽，包含5-甲基胞嘧啶鹼基。

【請求項7】

如請求項1至6中任一項之反義寡核苷酸，或其醫藥學上可接受之鹽，其中該寡核苷酸與聚乙二醇鏈結合。

【請求項8】

如請求項1至7中任一項之反義寡核苷酸，或其醫藥學上可接受之鹽，其中該寡核苷酸與三乙二醇部分結合。

【請求項9】

如前述請求項中任一項之反義寡核苷酸，或其醫藥學上可接受之鹽，其包含N-嗎啉基次單位由實質上不帶電之含磷次單位間鍵聯連接，該等含磷次單位間鍵聯將一個次單位之N-嗎啉基氮與相鄰次單位之5'環外碳聯接。

【請求項10】

一種組合物，其包含如前述請求項中任一項之反義寡核苷酸或其醫藥學上可接受之鹽，及醫藥學上可接受之載劑及/或稀釋劑。

【請求項11】

一種用於治療肌肉萎縮症之組合物，其中該肌肉萎縮症較佳為杜顯氏肌肉萎縮症(Duchenne muscular dystrophy, DMD)或貝克爾肌肉萎縮症(Becker muscular dystrophy, BMD)，其包含反義寡核苷酸或其醫藥學上可接受之鹽，含有20至35個N-嗎啉基次單位由含磷次單位間鍵聯連接，該等含磷次單位間鍵聯將一個次單位之N-嗎啉基氮與相鄰次單位之5'環外碳聯接，其包含選自以下之序列：

cagcctctcgctcactcacc (SEQ ID NO: 552)、
 caaagcagcctctcgctcactcacc (SEQ ID NO: 525)、
 cagcctctcgctcactcaccctgca (SEQ ID NO: 524)、
 tctcgctcactcaccctgca (SEQ ID NO: 551)、
 caaagcagcctctcgctcac (SEQ ID NO: 553)、

tcttccaaagcagcctctcgctcac (SEQ ID NO: 526) 、

tctatgagtttcttccaaagcagcc (SEQ ID NO: 527) 及

tctatgagtttcttccaaag (SEQ ID NO: 554) ，

其中該反義寡核苷酸與人類肌縮蛋白之前mRNA互補以誘導外顯子55略過；及醫藥學上可接受之載劑及/或稀釋劑。

【請求項12】

如請求項11的用途之組合物，其中該寡核苷酸與聚乙二醇鏈結合。

【請求項13】

如請求項11的用途之組合物，其中該寡核苷酸與三乙二醇部分結合。

【請求項14】

一種用於治療肌肉萎縮症之反義寡核苷酸或其醫藥學上可接受之鹽，其中該肌肉萎縮症較佳為杜顯氏肌肉萎縮症(Duchenne muscular dystrophy, DMD) 或貝克爾肌肉萎縮症(Becker muscular dystrophy, BMD)，其中該反義寡核苷酸含有20至35個N-嗎啉基次單位由含磷次單位間鍵聯連接，該等含磷次單位間鍵聯將一個次單位之N-嗎啉基氮與相鄰次單位之5'環外碳聯接，其包含選自以下之序列：

cagcctctcgctcactcacc (SEQ ID NO: 552) 、

caaagcagcctctcgctcactcacc (SEQ ID NO: 525) 、

cagcctctcgctcactcaccctgca (SEQ ID NO: 524) 、

tctcgctcactcaccctgca (SEQ ID NO: 551) 、

caaagcagcctctcgctcac (SEQ ID NO: 553) 、

tcttccaaagcagcctctcgctcac (SEQ ID NO: 526) 、

tctatgagtttcttccaaagcagcc (SEQ ID NO: 527) 及

tctatgagtttcttccaaag (SEQ ID NO: 554) ，

其中該反義寡核苷酸與人類肌縮蛋白之前mRNA互補以誘導外顯子55略過。

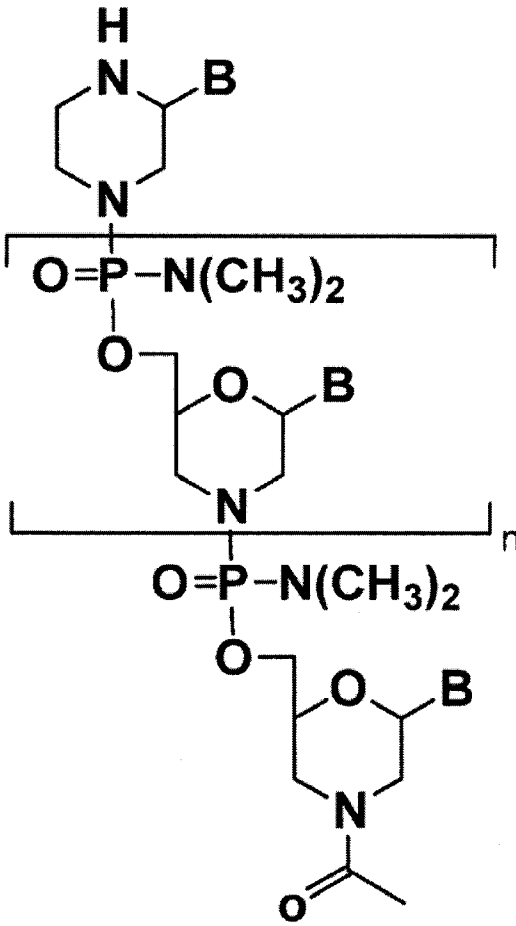
【請求項15】

如請求項14的用途之反義寡核苷酸或其醫藥學上可接受之鹽，其中該寡核苷酸與聚乙二醇鏈結合。

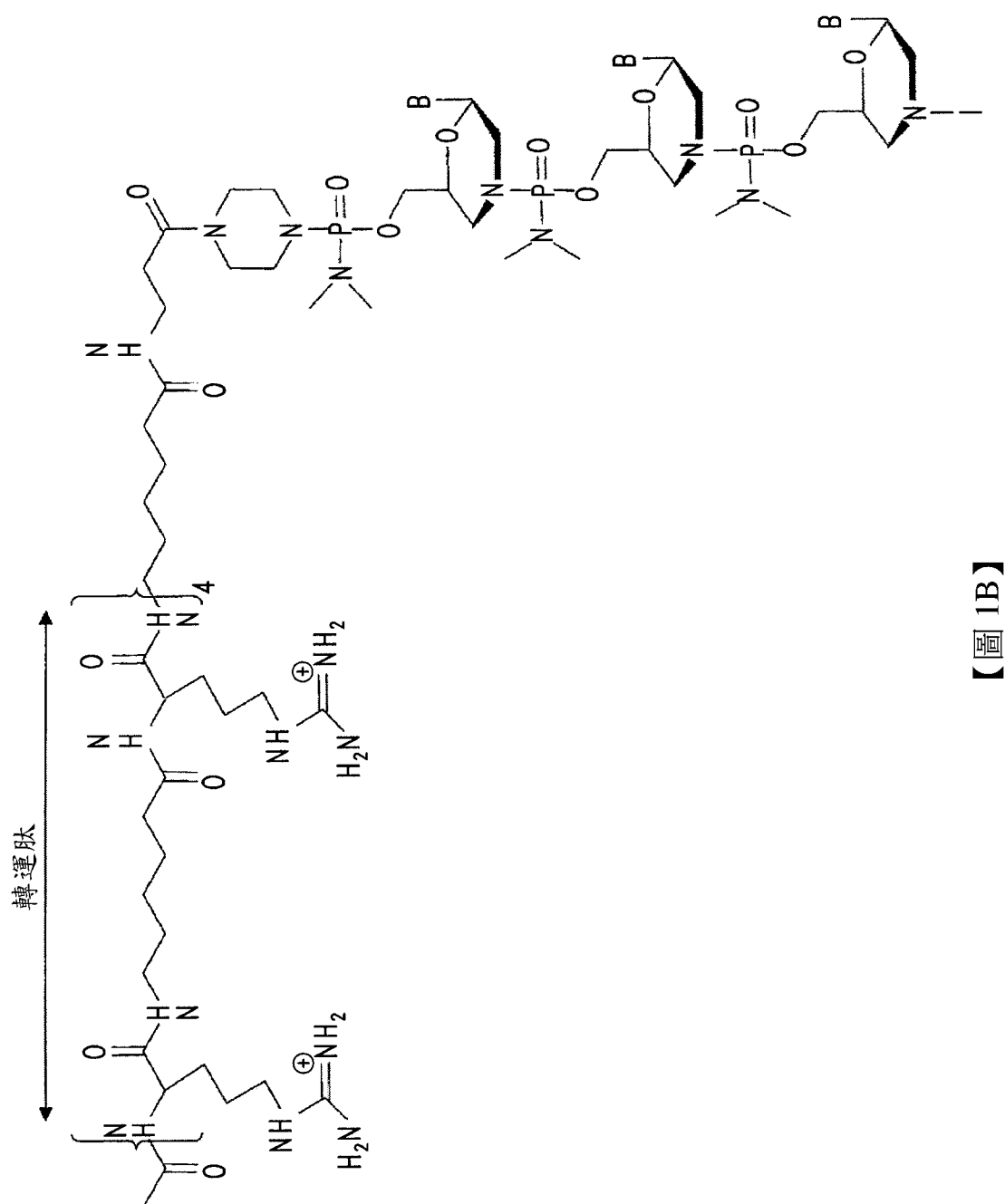
【請求項16】

如請求項14的用途之反義寡核苷酸或其醫藥學上可接受之鹽，其中該寡核苷酸與三乙二醇部分結合。

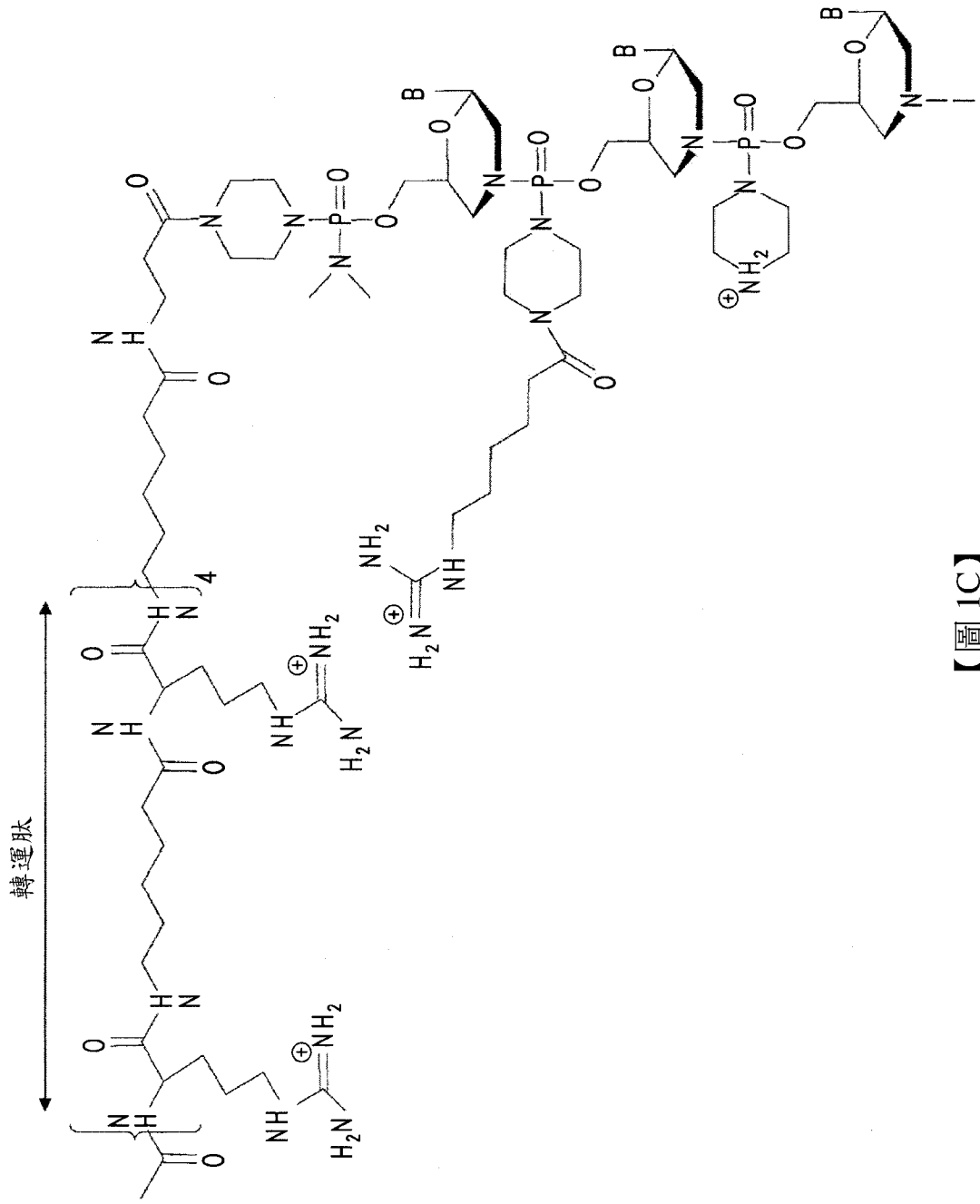
【發明圖式】



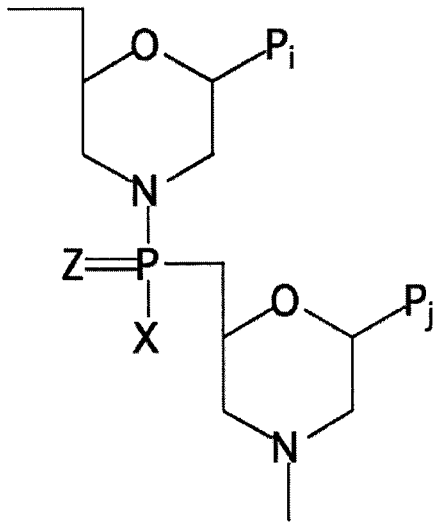
【圖 1A】



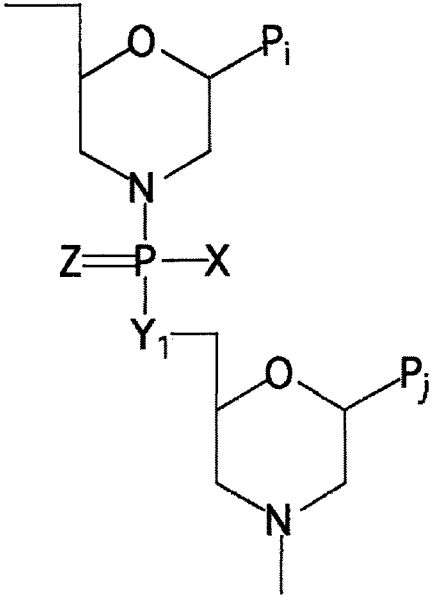
【圖 1B】



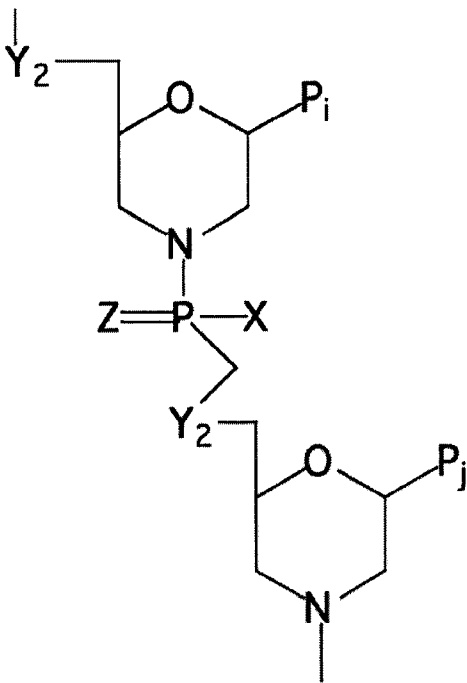
【圖 1C】



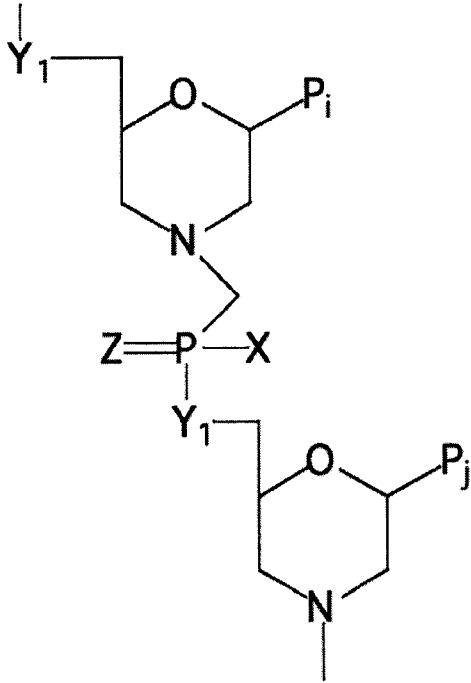
【圖 1D】



【圖 1E】



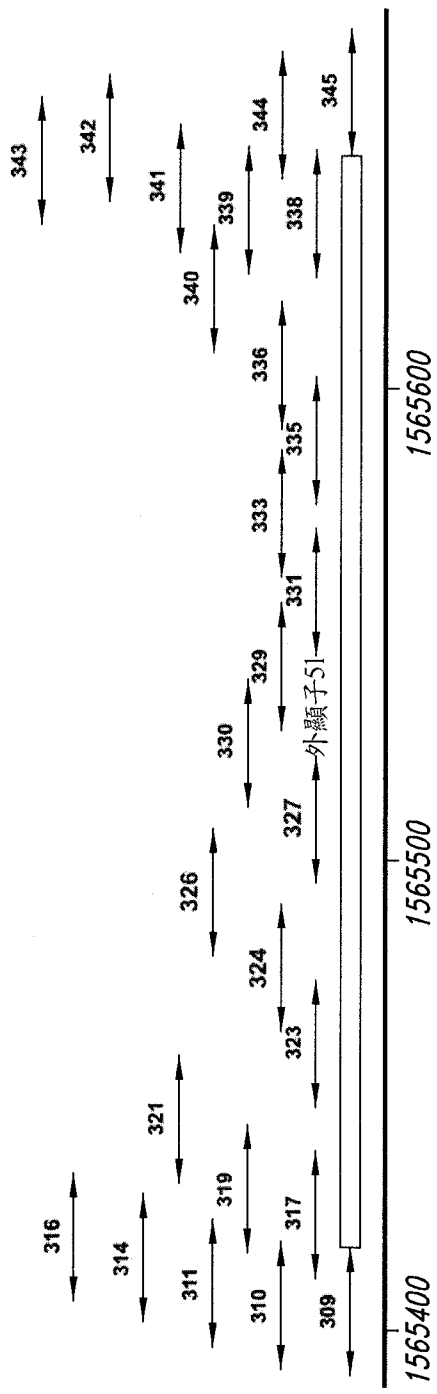
【圖 1F】



【圖 1G】

肌縮蛋白外顯子51掃描寡聚物

DMD基因 1756



所示寡聚物SEQ ID NO: 324、326及327最有效

【圖 2A】

外顯子 5IS.3(RD)
高純度合成,3.0uM,RD細胞

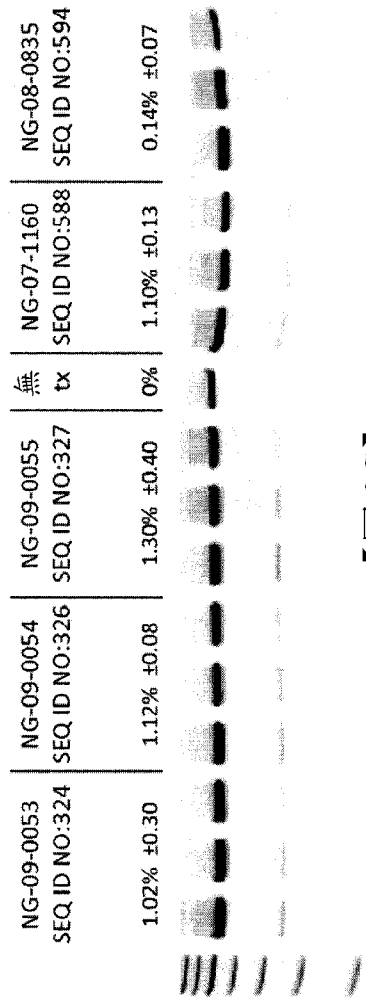
寡聚物	名稱 ; SEQ ID NO	批號
NG-07-1160	AVI-5658; 588	09MY11-R(E4)
NG-09-0053	053; 324	09JNJ12-R(A4)
NG-09-0054	054; 326	09JNJ12-R(B4)
NG-09-0055	055; 327	09JNJ12-R(E4)

NG-09-0053 (SEQ ID NO:324)	NG-09-0054 (SEQ ID NO:326)	NG-09-0055 (SEQ ID NO:327)	NG-07-1160 (SEQ ID NO:588)
4.65% ±1.89	7.40% ±0.75	9.89% ±1.37	5.26% ±0.66

【圖 2B】

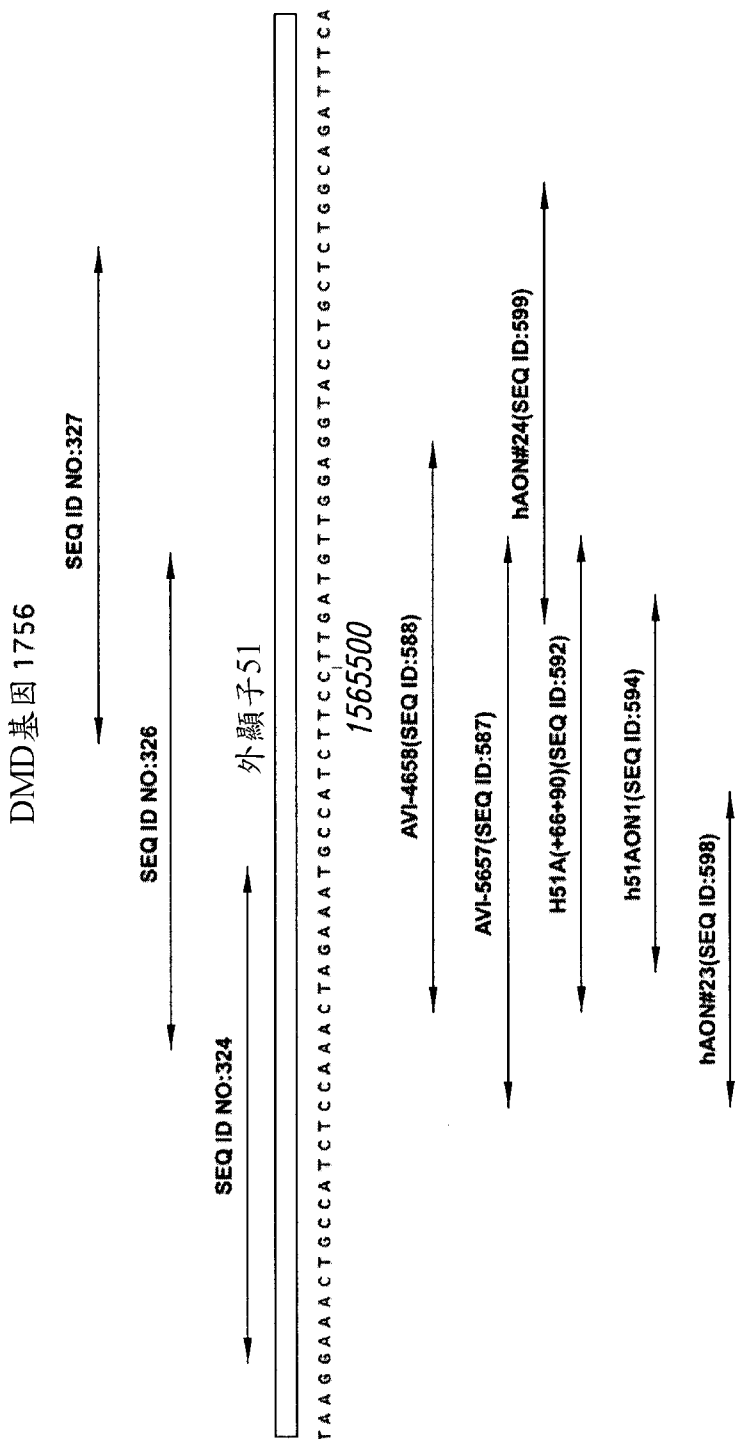
5IMCS(肌細胞競爭劑篩選)
高純度合成,3.0uM,人類原生骨骼肌細胞

寡聚物	名稱 ; SEQ ID NO	批號
NG-07-1160	AVI-5658; 588	09MY11-R(E4)
NG-09-0053	053; 324	09JNJ12-R(A4)
NG-09-0054	054; 326	09JNJ12-R(B4)
NG-09-0055	055; 327	09JNJ12-R(E4)
NG-08-0835	h51AON1: 594	09JL07-R(A1)



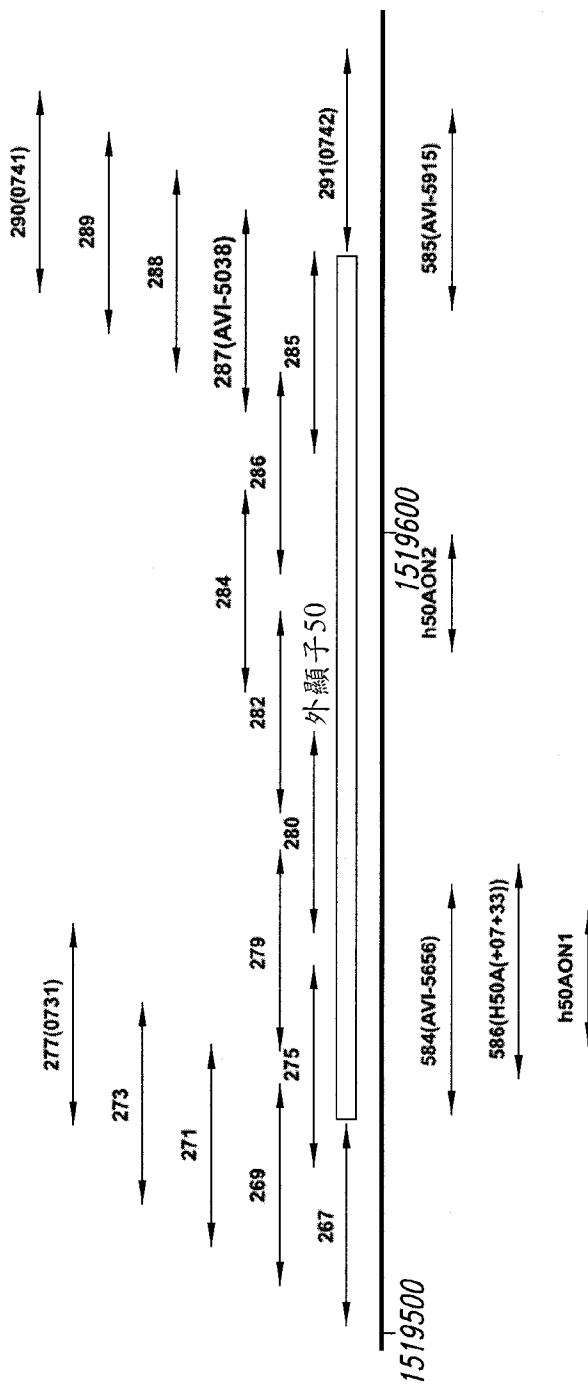
【圖 2C】

所選肌縮蛋白外顯子51寡聚物



【圖 2D】

肌縮蛋白外顯子50掃描寡聚物
DMD基因 1756

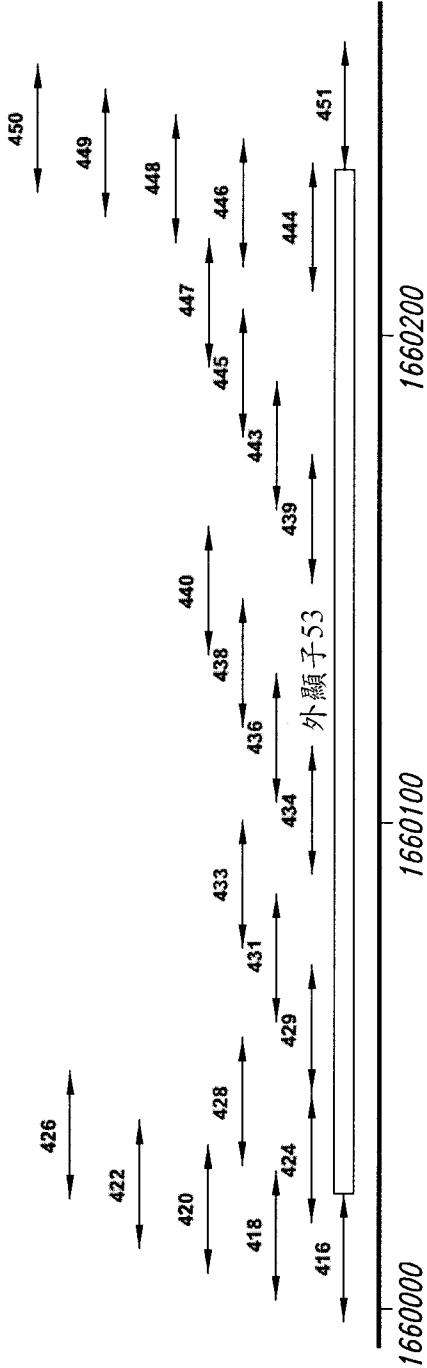


【圖 3A】

【圖 3B】

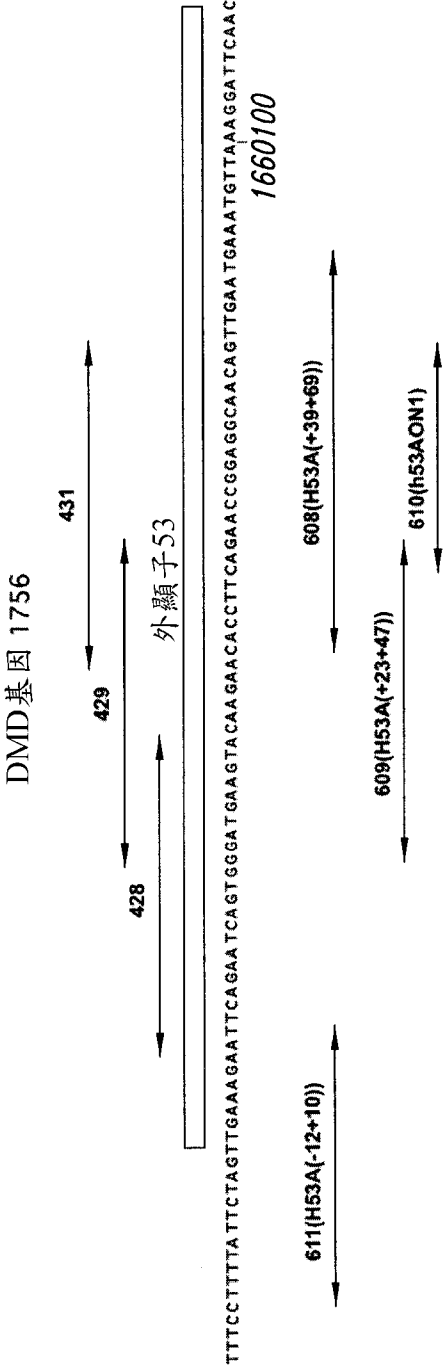
肌縮蛋白外顯子53掃描寡聚物

DMD基因 1756



【圖 4A】

所選肌縮蛋白外顯子53寡聚物



【圖 4B】

外顯子 53 DR.2
高純度合成,(1.0,2.0,3.0,5.0,10.0uM) RD細胞

NG-0746 09AU11-R(E5) (SEQ ID NO: 422)



【圖 4C】

外顯子 53 DR.2
高純度合成,(1.0,2.0,3.0,5.0,10.0uM) RD細胞

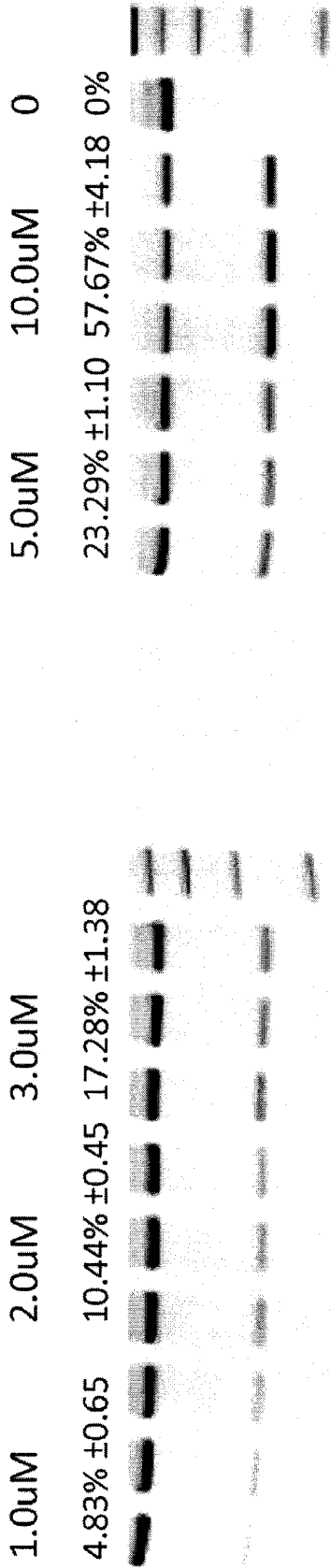
NG-0749 09AU11-R(A7) (SEQ ID NO: 428)



【圖 4D】

外顯子 53 DR.2
高純度合成,(1.0,2.0,3.0,5.0,10.0uM) RD細胞

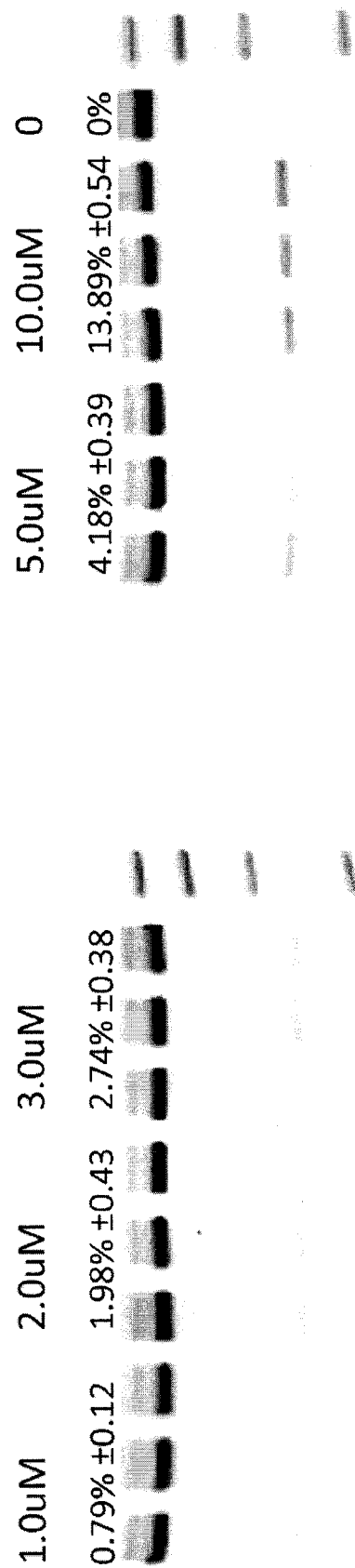
NG-0750 09AU11-R(C7) (SEQ ID NO: 429)



【圖 4E】

外顯子 53 DR.2
高純度合成, (1.0, 2.0, 3.0, 5.0, 10.0uM) RD細胞

NG-0751 09AU11-J(E7) (SEQ ID NO: 431)



【圖 4F】

外顯子53 RD細胞劑量範圍概述

外顯子略過百分比

處理 (uM)	746 (SEQ ID NO:422)	749 (SEQ ID NO:428)	750 (SEQ ID NO:429)	751 (SEQ ID NO:431)
1.0	0.00	1.05	4.83	0.79
2.0	0.00	1.72	10.44	1.98
3.0	0.00	2.40	17.28	2.74
5.0	0.54	2.62	23.29	4.18
10	3.53	4.63	57.67	13.89

EC₅₀ (uM) NA 72.2 9.3 25.3

【圖 4G】

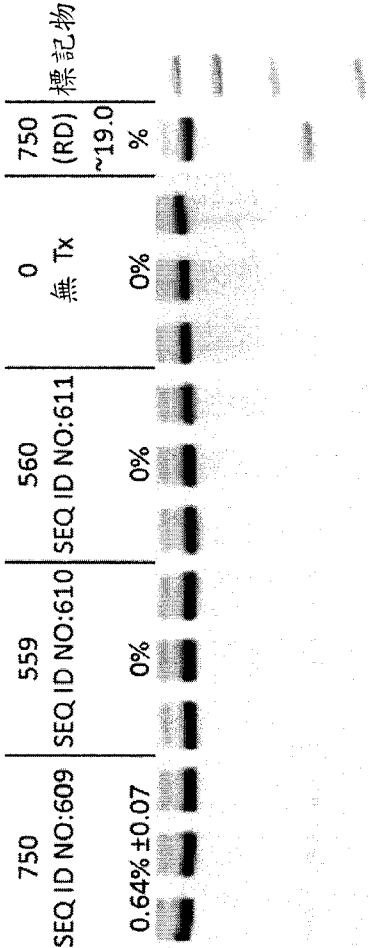
外顯子 53 CS (競爭劑篩選)
高純度合成, 3.0uM, RD細胞

寡聚物		名稱 ; SEQ ID		批號	
NG-09-0490 NG-08-0750 (W) NG-09-0559 NG-09-0560 NG-08-0750	750 (W)	H53A(+39+69); 608		09AU18-J(A1)	
		H53A(+23+47); 609		09-AU18-J(B1)	
		h53AON1; 610		09AU18-J(C1)	
		H53A(-12+10); 611		09AU18-J(D1)	
		008; 429		09AU11-R(C7)	
490	750	559	560	750	0
SEQ ID NO:608	SEQ ID NO:609	SEQ ID NO:610	SEQ ID NO:611	SEQ ID NO:429	
5.21% ±1.39	20.09% ±1.00	1.03% ±0.10	1.49% ±0.21	16.49% ±1.35	0% ±0
未定量					

【圖 4H】

外顯子 53 MCS (肌細胞競爭劑篩選)
高純度合成, 3.0uM, 人類原生骨骼肌細胞

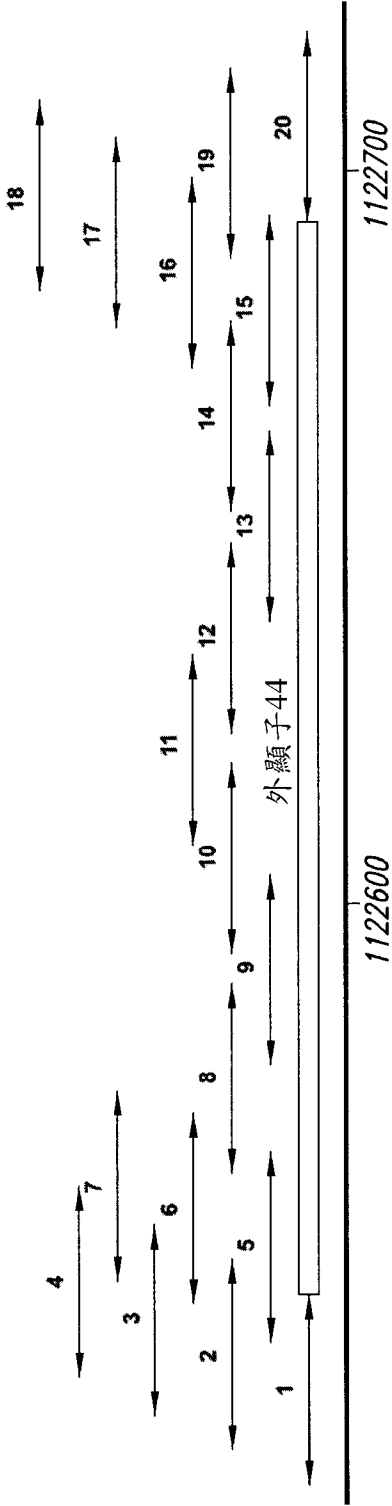
寡聚物	名稱 ; SEQ ID	批號
NG-09-0490	H53A(+39+69); 608	09AU18-J(A1)
NG-08-0750 (W)	H53A(+23+47); 609	09-AU18-J(B1)
NG-09-0559	h53AON1; 610	09AU18-J(C1)
NG-09-0560	H53A(-12+10); 611	09AU18-J(D1)
NG-08-0750	008; 429	09AU11-R(C7)



【圖 4I】

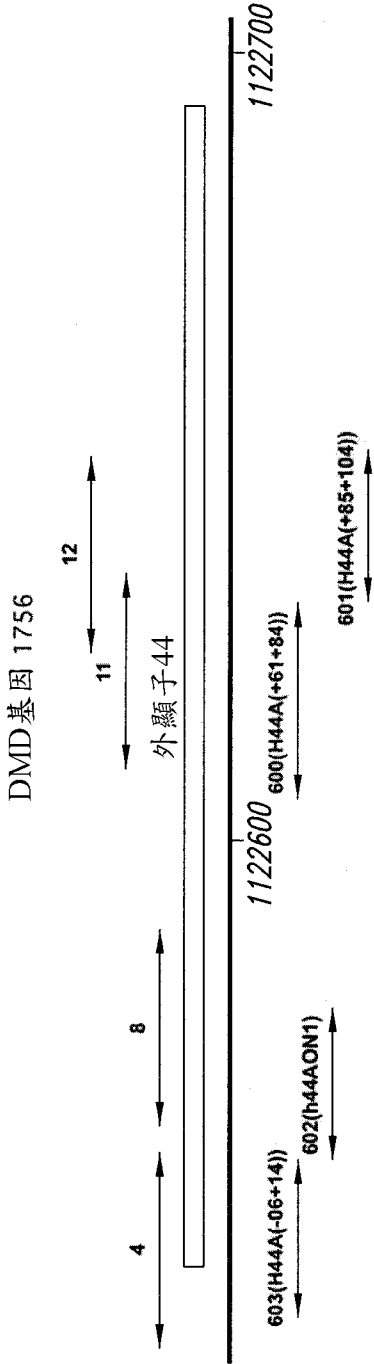
肌縮蛋白外顯子44掃描寡聚物

DMD基因 1756



【圖 5A】

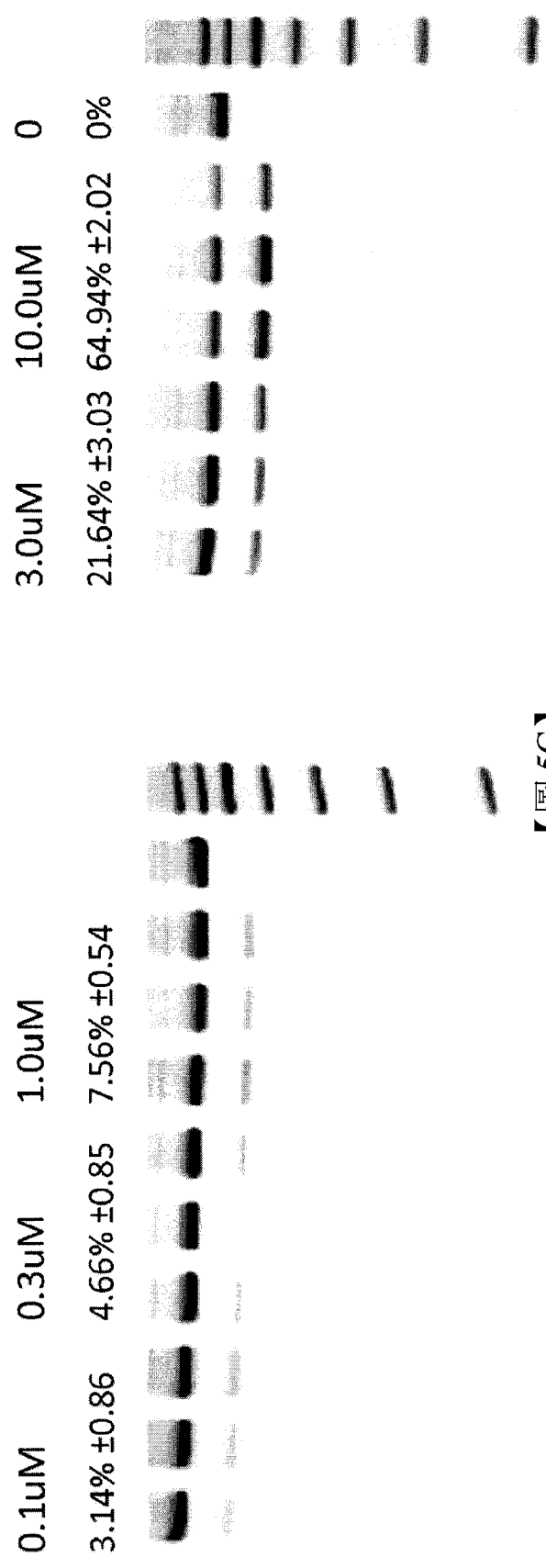
所選肌縮蛋白外顯子44寡聚物



【圖 5B】

外顯子 44 DR.2 (劑量範圍)
高純度合成, (0.1, 0.3, 1.0, 3.0, 10.0uM) RD細胞

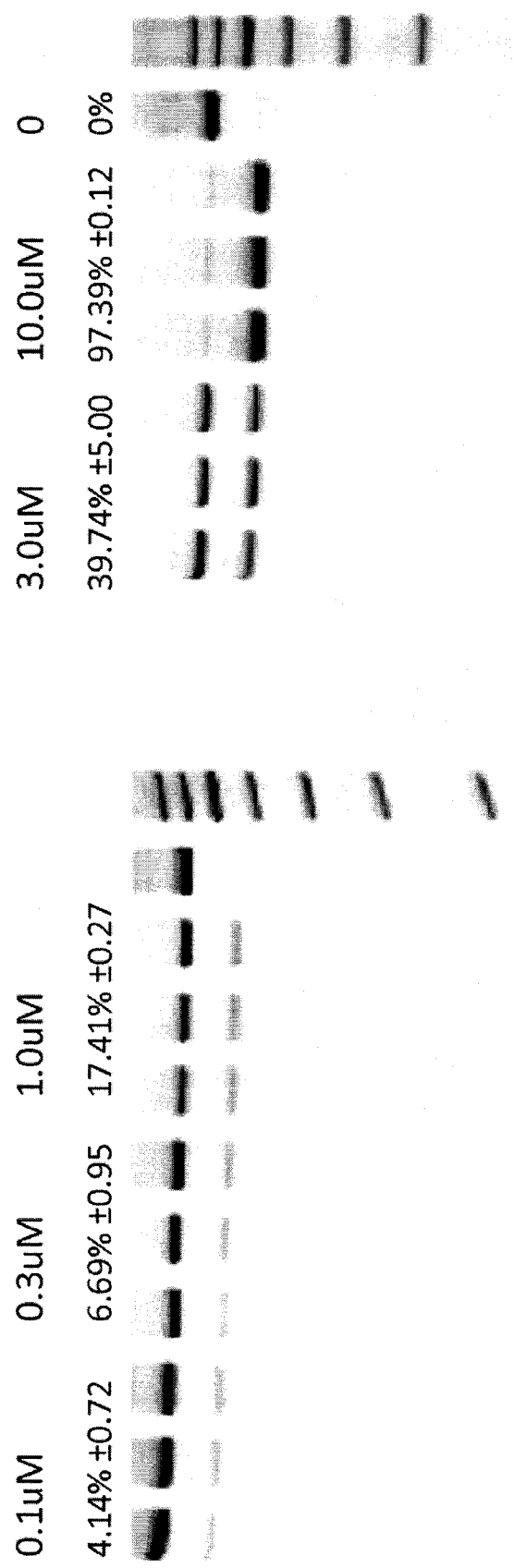
NG-08-0792 09AU11-J(A2) (SEQ ID NO: 4)



【圖 5C】

外顯子 44 DR.2
高純度合成, (0.1, 0.3, 1.0, 3.0, 10.0uM) RD細胞

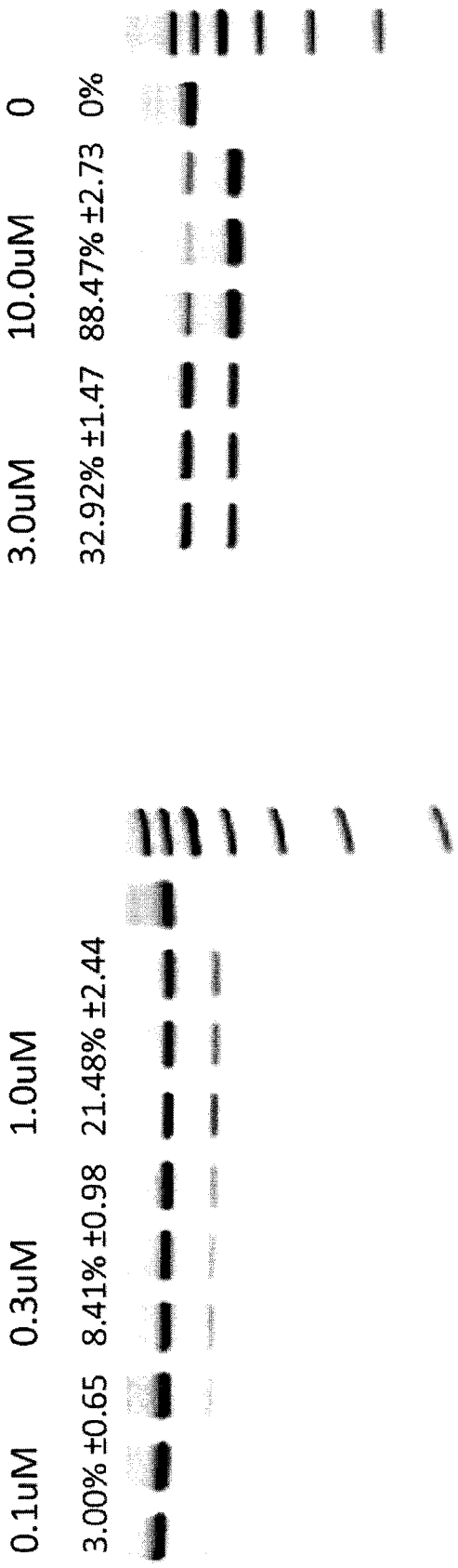
NG-08-0796 09AU11-J(B2) (SEQ ID NO: 8)



【圖 5D】

外顯子 44 DR.2
高純度合成, (0.1, 0.3, 1.0, 3.0, 10.0uM) RD細胞

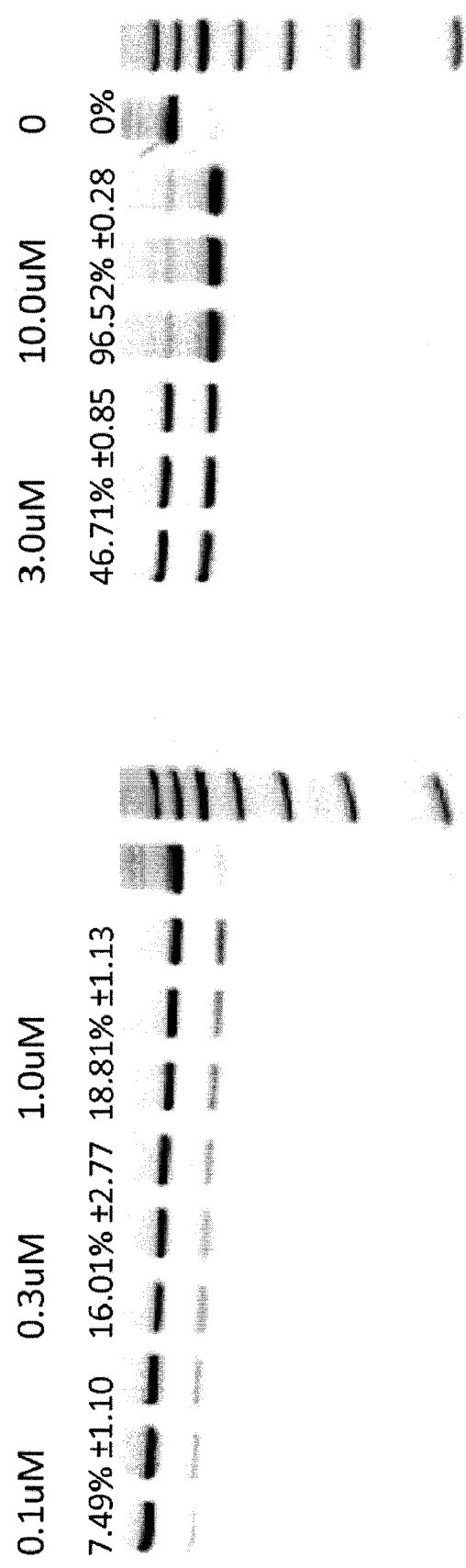
NG-08-0799 09AU11-J(C2) (SEQ ID NO: 11)



【圖 5E】

外顯子 44 DR.2
高純度合成, (0.1, 0.3, 1.0, 3.0, 10.0uM) RD細胞

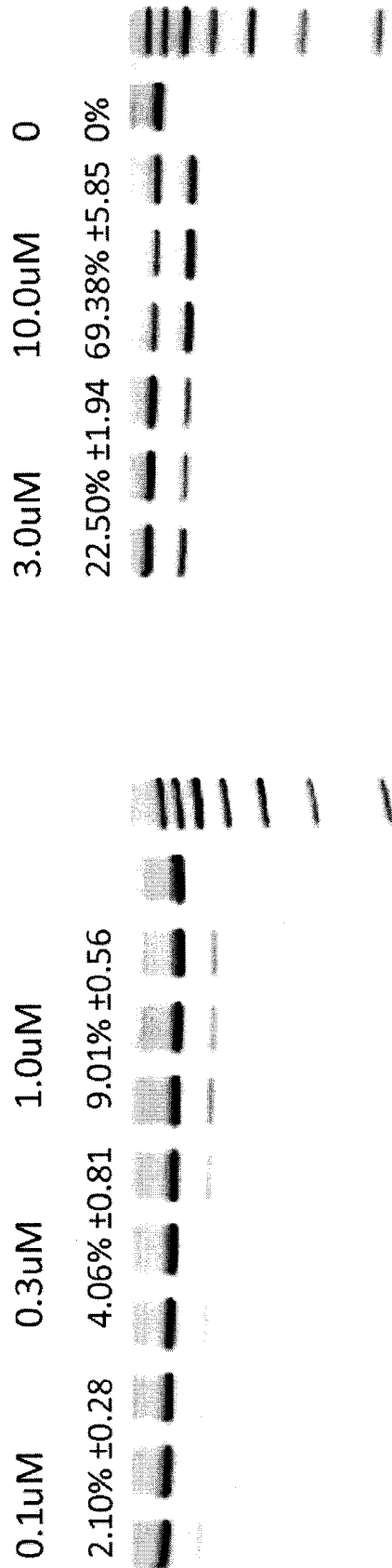
NG-08-0800 09AU11-J(D2) (SEQ ID NO: 12)



【圖 5F】

外顯子 44 DR.2
高純度合成, (0.1, 0.3, 1.0, 3.0, 10.0uM) RD細胞

NG-0801 09AU11-J(E2) (SEQ ID NO: 13)



【圖 5G】

外顯子44 RD細胞劑量範圍概述

外顯子略過百分比

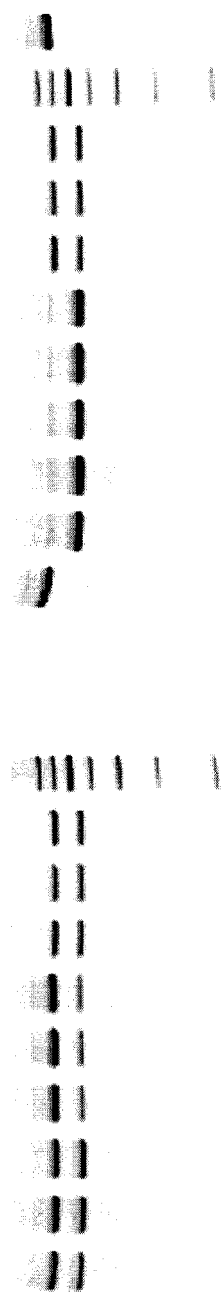
處理 (uM)	792 (SEQ ID NO:4)	796 (SEQ ID NO:8)	799 (SEQ ID NO:11)	800 (SEQ ID NO:12)	801 (SEQ ID NO:13)
0.1	3.14	4.14	3.00	7.49	2.10
0.3	4.66	6.69	8.41	16.01	4.06
1	7.56	17.41	21.48	18.81	9.01
3	21.64	39.74	32.92	46.71	22.50
10	64.94	97.39	88.47	96.52	69.38

EC₅₀ (uM) 7.166 3.024 3.594 2.795 6.277

【圖 5H】

外顯子 44CS(競爭劑篩選)
高純度合成, 3.0uM, RD細胞

寡聚物	名稱 ; Seq ID	批號				
NG-09-0561	H44A(+61+84); 600	09AU18-J(E1)				
NG-09-0562	H44A(+85+104); 601	09AU18-J(F1)				
NG-09-0563	h44AON1; 602	09AU18-J(A2)				
NG-09-0564	H44A(-06+14); 603	09AU18-J(B2)				
NG-08-0800	012; 12	09AU11-J(D2)				
561	562	563	564	800		
SEQ ID NO: 800	SEQ ID NO: 602	SEQ ID NO: 603	SEQ ID NO: 12	MW 0		
600	601	97.1%	94.0% ±0.32	±0.07	47.5% ±2.05	0%
44.4% ±4.22	20.4% ±0.84	未定量				



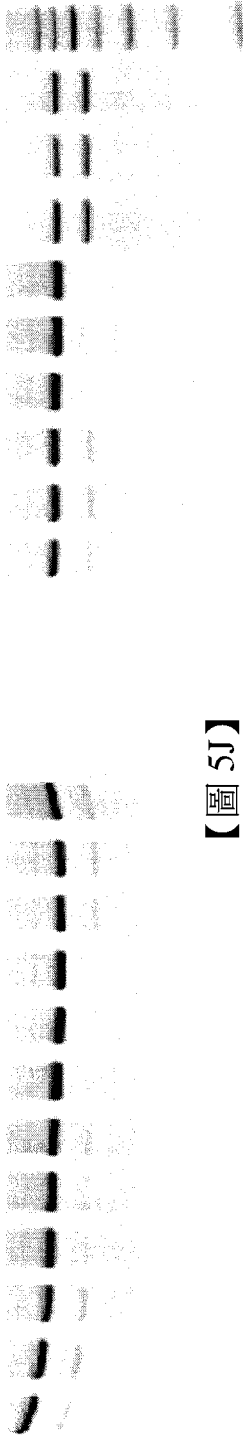
【圖 5I】

外顯子 44 MCS (肌細胞競爭劑篩選)
高純度合成, 3.0uM, 人類原生骨髓肌細胞

寡聚物	名稱 ; Seq ID	批號
NG-09-0561	H44A(+61+84); 600	09AU18-J(E1)
NG-09-0562	H44A(+85+104); 601	09AU18-J(F1)
NG-09-0563	h44AON1; 602	09AU18-J(A2)
NG-09-0564	H44A(-06+14); 603	09AU18-J(B2)
NG-08-0800	012; 12	09AU11-J(D2)

在篩選中包括不充足NG-09-0564

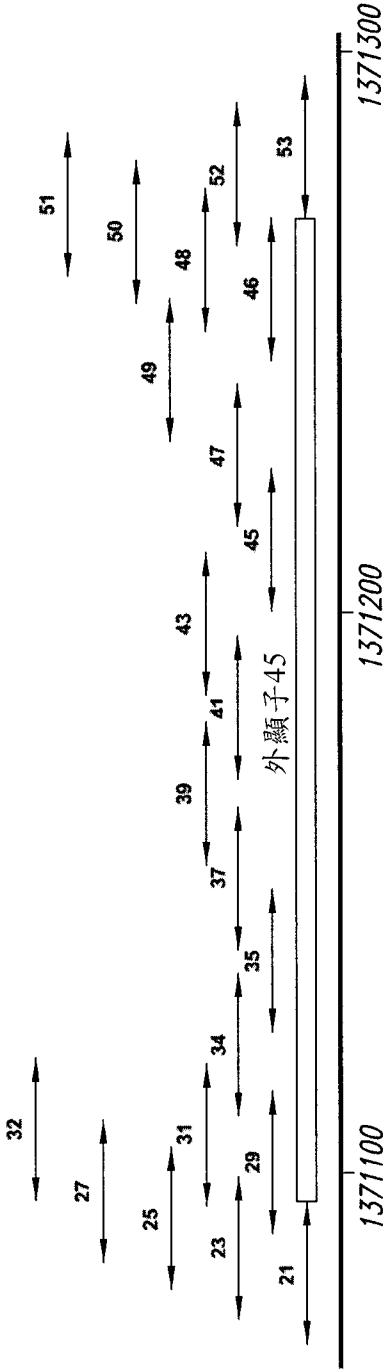
800	561	562	563	800	無 tx	800 (RD)
8.86% ±0.57	2.13% ±0.75	0%	6.42% ±0.54	未定量	0%	47.53% ±2.05



【圖 5J】

肌縮蛋白外顯子45掃描寡聚物

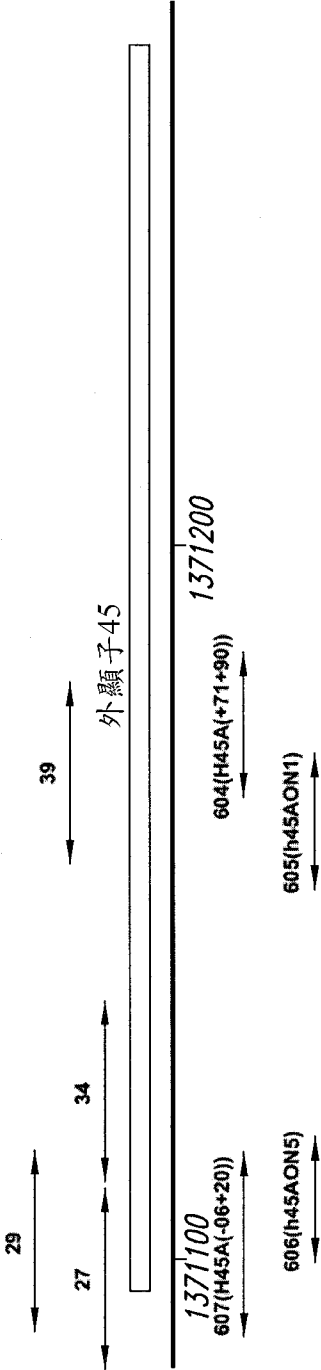
DMD基因 1756



【圖 6A】

所選肌縮蛋白外顯子45寡聚物

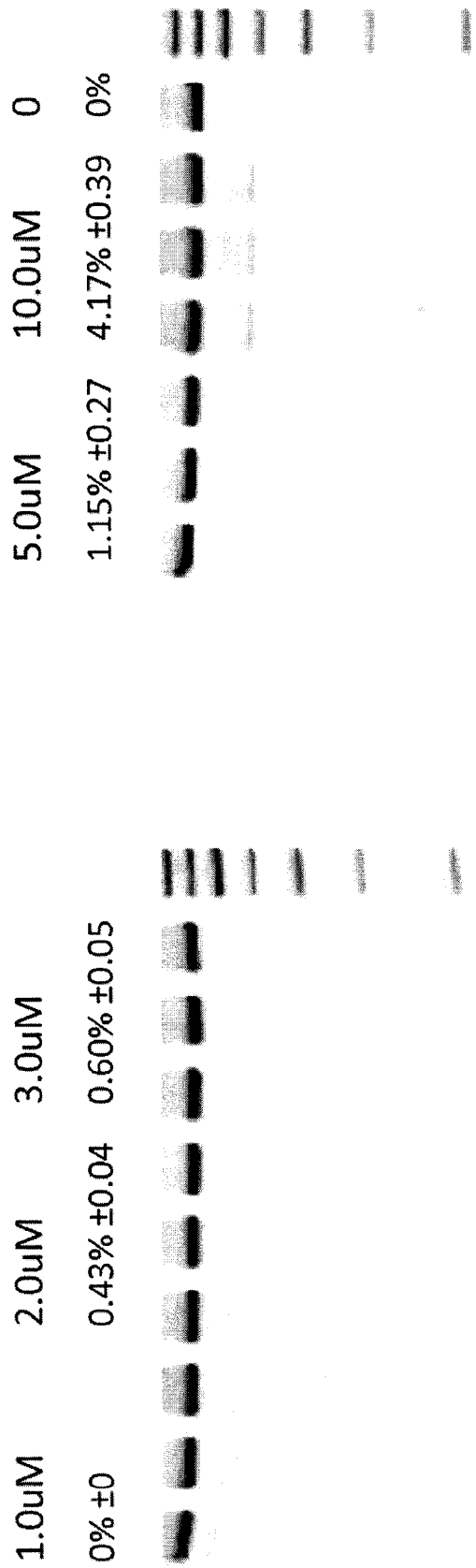
DMD基因 1756



【圖 6B】

外顯子 45 DR.2
高純度合成, (1.0, 2.0, 3.0, 5.0, 10.0uM) RD細胞

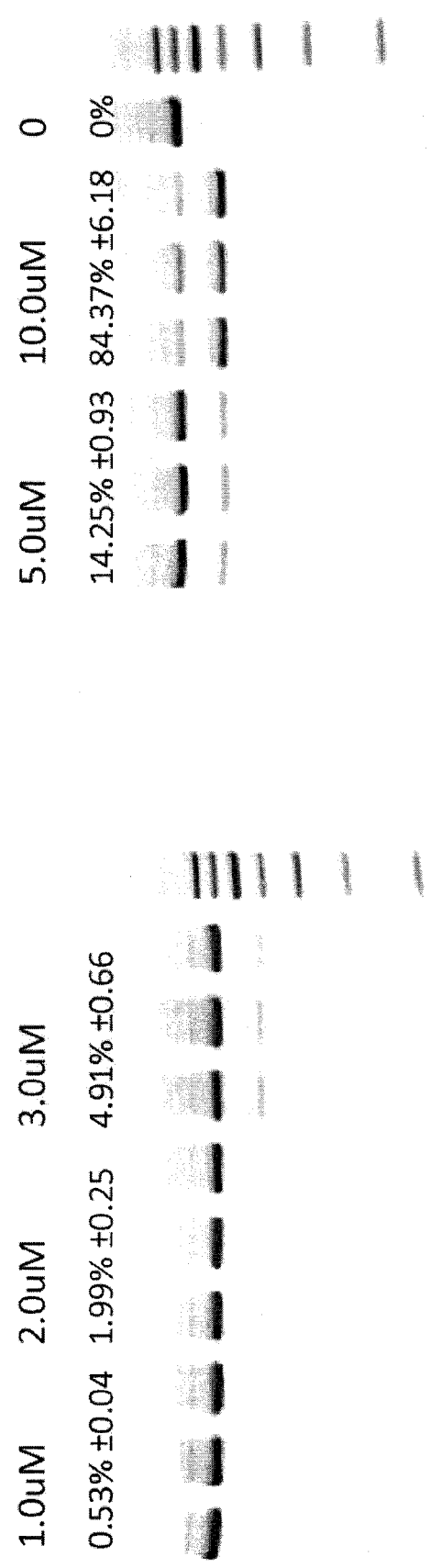
NG-0770 09AU11-J(F2) (SEQ ID NO: 27)



【圖 6C】

外顯子 45 DR.2
高純度合成, (1.0, 2.0, 3.0, 5.0, 10.0uM) RD細胞

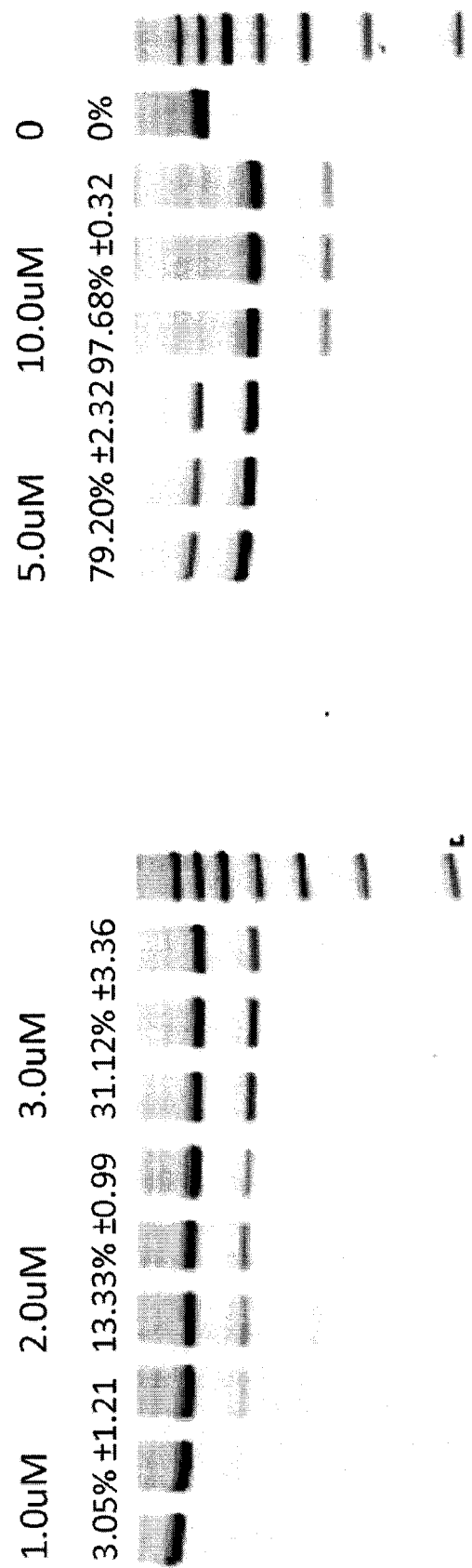
NG-0771 09AU11-J(A4) (SEQ ID NO: 29)



【圖 6D】

外顯子 45 DR.2
高純度合成, (1.0, 2.0, 3.0, 5.0, 10.0uM) RD細胞

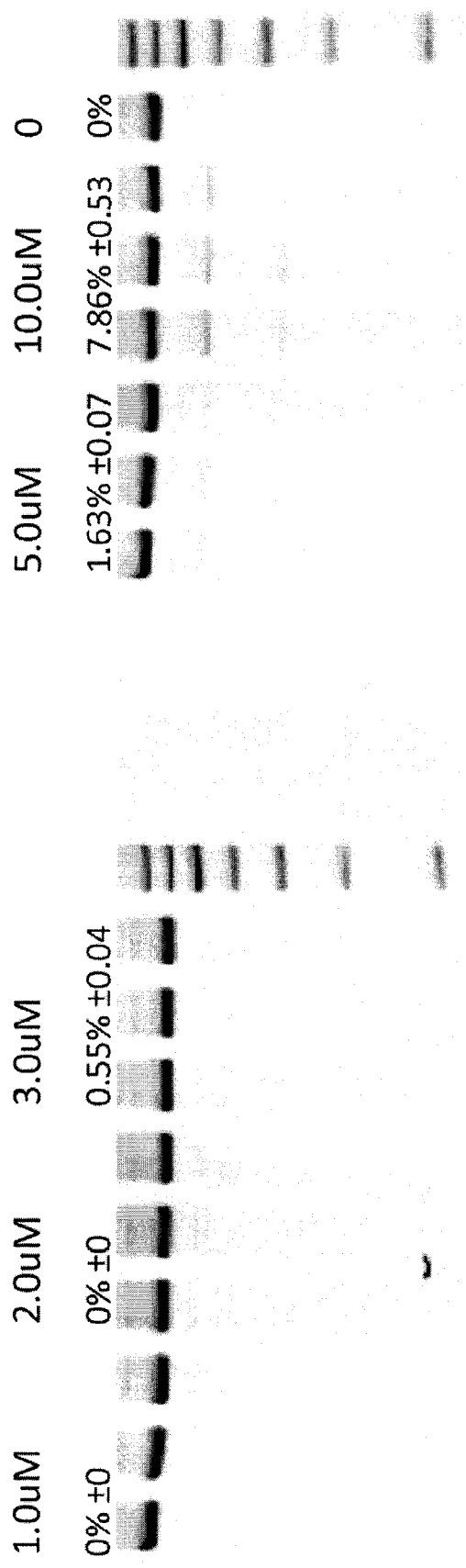
NG-0774 09AU11-J(B4) (SEQ ID NO: 34)



【圖 6E】

外顯子 45 DR.2
高純度合成, (1.0, 2.0, 3.0, 5.0, 10.0uM) RD細胞

NG-0777 09AU11-J(C4) (SEQ ID NO: 39)

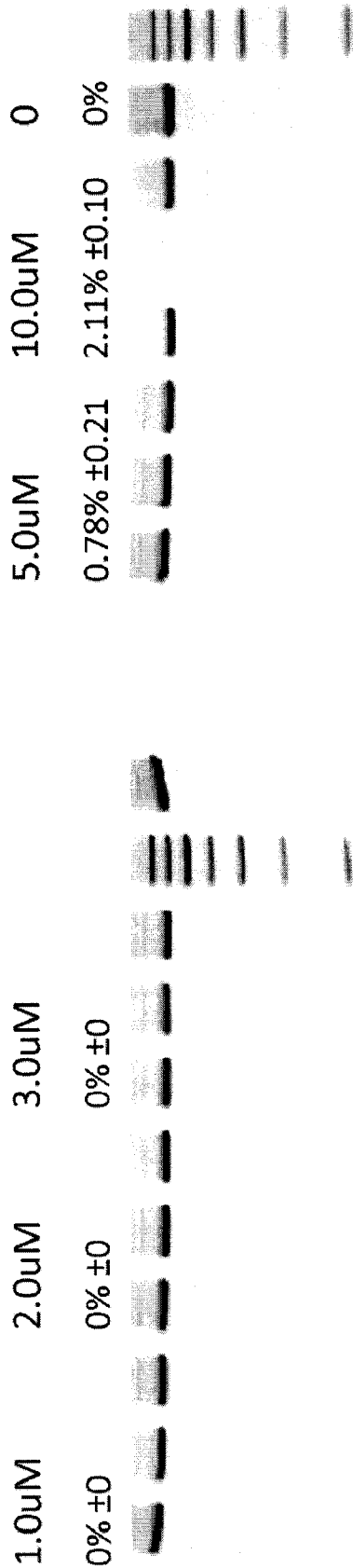


【圖 6F】

外顯子 45 DR.2
高純度合成, (1.0, 2.0, 3.0, 5.0, 10.0uM) RD細胞

(陰性對照)

NG-0782 09AU11-J(D4) (SEQ ID NO: 49)



【圖 6G】

外顯子45 RD細胞劑量範圍概述

外顯子略過百分比

處理 (uM)	770 (SEQ ID NO:27)	771 (SEQ ID NO:29)	774 (SEQ ID NO:34)	777 (SEQ ID NO:39)	782 (SEQ ID NO:49)
1.0	0.00	0.53	3.05	0.00	0.00
2.0	0.43	1.99	13.33	0.00	0.00
3.0	0.60	4.91	31.12	0.55	0.00
5.0	1.15	14.25	79.20	1.63	0.78
10	4.17	84.37	97.68	7.86	2.11

EC₅₀ (uM) 54.37 7.25 3.69 NA NA

【圖 6H】

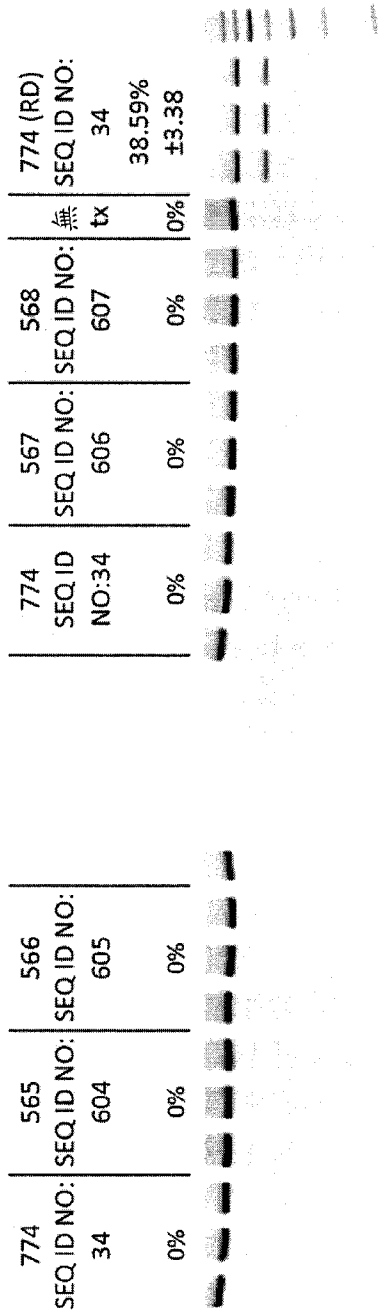
外顯子 45 CS (競爭劑篩選)
高純度合成, 3.0uM, RD細胞



【圖 6I】

外顯子 45 MCS (肌細胞競爭劑篩選)
高純度合成, 3.0uM, 人類原生骨骼肌細胞

寡聚物	名稱 ; SEQ ID	批號
NG-09-0565	H45A(+71+90); 604	09AU18-J(C2)
NG-09-0566	h45AON1; 605	09AU18-J(D2)
NG-09-0567	h45AON5; 606	09AU18-J(E2)
NG-09-0568	H45A(-06+20); 607	09AU18-J(F2)
NG-08-0774	008; 34	09AU11-J(B4)



【圖 6J】