



УКРАЇНА

(19) **UA**(11) **127390**(13) **C2**

(51) МПК

C12N 15/113 (2010.01)**A61K 31/7088** (2006.01)**A61P 3/06** (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: а 2019 10531	(72) Винахідник(и): Свейз Ерік Е. (US), Фрайер Сюзан М. (US), Бьюї Гююн-Гоа (US)
(22) Дата подання заявки: 23.03.2018	(73) Володілець (володільці): АЙОНІС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ІНК., 2855 Gazelle Court, Carlsbad, CA 92010, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 10.08.2023	(74) Представник: Кукшина Тетяна Архипівна, реєстр. №88
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 62/476,051	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2007143315 A2, 13.12.2007 WO 2014207232 A1, 31.12.2014 WO 2015188194 A1, 10.12.2015 Yamamoto Tsuyoshi et al. Cholesterol- lowering Action of BNA-based Antisense Oligonucleotides Targeting PCSK9 in Atherogenic Diet-induced Hypercholesterolemic Mice. Molecular therapy - nucleic acids, 2012, Vol. 1, No. 1, P. e22 Lee Richard G. et al. Antisense Technology: An Emerging Platform for Cardiovascular Disease Therapeutics. Journal of cardiovascular translational research, 16.07.2013, Vol. 6, No. 6, P. 969 - 980 Visser M. E. et al. Antisense oligonucleotides for the treatment of dyslipidaemia, European heart journ, 24.05.2012, Vol. 33, no. 12, P. 1451 – 1458 WO 2009148605 A2, 10.12.2009 US 2016017323 A1, 21.01.2016
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 24.03.2017	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US	
(41) Публікація відомостей про заявку: 26.12.2019, Бюл.№ 24	
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 09.08.2023, Бюл.№ 32	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ PCT/US2018/023936, 23.03.2018	

(54) МОДУЛЯТОР ЕКСПРЕСІЇ PCSK9**(57) Реферат:**

Винахід стосується сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, а також фармацевтичної композиції, яка її містить, де дана сполука призначена для пригнічення експресії PCSK9 та може бути застосована для лікування та попередження захворювання, асоційованого з PCSK9.

UA 127390 C2

Перелік послідовностей

Дана заявка подається разом із переліком послідовностей в електронній формі. Перелік послідовностей представлений у вигляді файлу з назвою 200615-WO-PCT-SequenceListing.txt, створеного 16 лютого 2018 р., розмір якого становить 431 кБ. Інформація з переліку послідовностей в електронній формі включена в даний документ за допомогою посилання у всій своїй повноті.

Галузь техніки

У варіантах здійснення даного винаходу передбачаються способи, сполуки й композиції, застосовні для пригнічення експресії пропротеїнконвертази субтилізин/кексин 9 типу (PCSK9) і в деяких випадках зниження кількості білка PCSK9 у клітині або у тварини, що може бути застосовним для лікування, попередження або зменшення вираженості захворювання, асоційованого з PCSK9.

Передумови винаходу

Пропртеїнконвертаза субтилізин/кексин 9 типу (PCSK9) являє собою фермент, що відіграє важливу роль у метаболізмі ліпопротеїнів. Рідкісні мутації набуття функції в PCSK9 зумовлюють високий рівень LDL-C і передчасну ішемічну хворобу серця, при цьому варіанти із втратою функції зумовлюють низький рівень LDL-C і зниження частоти виникнення ішемічної хвороби серця (Zhao et al., Am. J. Hum. Genet. 2006, 79: 514-523; Horton et al., J. Lipid Res. 2009, 50: Suppl: S172-S177). Отже, PCSK9 являє собою добре валідовану мішень для терапії, спрямованої на зниження рівня холестерину LDL (Hooper et al., Expert Opin. Biol. Ther. 2013, 13: 429-435).

Було продемонстровано, що антитіла алірокумаб та еволокумаб, що блокують PCSK9, знижують рівні PCSK9, що циркулює, і знижують рівні холестерину LDL, але характеризуються малою тривалістю дії, що спричиняє необхідність частих підшкірних ін'єкцій (Zhang et al., BMC Med. 2015, 13: 123; Navarese et al., Ann. Intern. Med. 2015, 163: 40-51).

Метою, визначеною в даному документі, є забезпечення сполук, способів і фармацевтичних композицій для поліпшеного лікування захворювань, таких як серцево-судинні захворювання, форми дисліпідемії, форми змішаної дисліпідемії й гіперхолестеринемія.

Короткий опис винаходу

У даному документі передбачаються сполуки й способи зниження кількості або активності mRNA PCSK9 і в певних варіантах здійснення зниження кількості білка PCSK9 у клітині або у тварини. У певних варіантах здійснення тварина має серцево-судинне захворювання. У певних варіантах здійснення захворювання являє собою дисліпідемію. У певних варіантах здійснення захворювання являє собою змішану дисліпідемію. У певних варіантах здійснення захворювання являє собою гіперхолестеринемію. Деякі сполуки, що передбачаються в даному документі, стосуються сполук і композицій, які забезпечують зниження рівня холестерину LDL у тварини.

Певні варіанти здійснення, представлені в даному документі, спрямовані на ефективні й переносимі сполуки й композиції, застосовні для пригнічення експресії PCSK9, які можуть бути застосовні для лікування, попередження, зменшення вираженості або сповільнення прогресування серцево-судинного захворювання. Певні варіанти здійснення, що передбачаються в даному документі, спрямовані на сполуки й композиції, які є більш ефективними або мають більше терапевтичне значення, ніж публічно розкриті сполуки.

Докладний опис

Слід розуміти, що як вищенаведений загальний опис, так і нижченаведений докладний опис є лише ілюстративними і пояснювальними й не обмежують варіанти здійснення, що заявляються. У даному документі застосування форми однини включає форму множини, якщо спеціально не зазначене інше. У даному документі застосування "або" означає "і/або", якщо не зазначене інше. Крім того, застосування терміна "що включає", а також інших форм, таких як "включає" і "включений", не є обмежувальним.

Застосовувані в даному документі заголовки розділів слугують тільки в організаційних цілях і не повинні розумітися як такі, що обмежують описуваний об'єкт. Усі документи або частини документів, процитовані в даній заявці, включаючи без обмеження патенти, патентні заявки, статті, книги, наукові праці і записи еталонних послідовностей у GenBank і NCBI, цим явно включені за допомогою посилання на частини документа, обговорювані в даному документі, а також у всій їхній повноті.

Зрозуміло, що послідовність, наведена під кожним із SEQ ID NO у прикладах, що містяться в даному документі, не залежить від будь-якої модифікації цукрового компонента, міжнуклеозидного зв'язку або нуклеїнової основи. Як такі сполуки, визначені під SEQ ID NO, можуть незалежно містити одну або декілька модифікацій цукрового компонента, міжнуклеозидного зв'язку або нуклеїнової основи. У сполук, описаних під номером ISIS, він

указує на комбінацію послідовності нуклеїнових основ, хімічної модифікації й мотиву.

Визначення

Якщо не зазначене інше, наступні терміни мають наступні значення.

"2'-дезоксинуклеозид" означає нуклеозид, що містить 2'-Н(Н)-фуранозильний цукровий компонент, що виявляється в дезоксирибонуклеїнових кислотах (ДНК), що зустрічаються в природі. У певних варіантах здійснення 2'-дезоксинуклеозид може містити модифіковану нуклеїнову основу або може містити нуклеїнову основу РНК (урацил).

"2'-О-метоксиетил" (також 2'-МОЕ і 2'-O(CH₂)₂-OCH₃) стосується О-метоксиетильної модифікації в 2'-положенні фуранозильного кільця. 2'-О-метоксиетил-модифікований цукор є модифікованим цукром.

"2'-МОЕ-нуклеозид" (також 2'-О-метоксиетилнуклеозид) означає нуклеозид, що містить 2'-МОЕ-модифікований цукровий компонент.

"2'-заміщений нуклеозид" або "2-модифікований нуклеозид" означає нуклеозид, що містить 2'-заміщений або 2'-модифікований цукровий компонент. Як використовується в даному документі, "2'-заміщений" або "2-модифікований" стосовно цукрового компонента означає, що цукровий компонент містить щонайменше одну 2'-замісну групу, відмінну від Н або ОН.

"3'-кінцевий сайт-мішень" стосується нуклеотиду нуклеїнової кислоти-мішені, який є комплементарним найбільш крайньому 3'-кінцевому нуклеотиду конкретної сполуки.

"5'-кінцевий сайт-мішень" стосується нуклеотиду нуклеїнової кислоти-мішені, який є комплементарним найбільш крайньому 5'-кінцевому нуклеотиду конкретної сполуки.

"5'-метилцитозин" означає цитозин із приєднаною в 5'-положенні метильною групою.

"Приблизно" означає в межах $\pm 10\%$ від значення. Наприклад, якщо зазначено, що "сполуки здійснювали приблизно 70% пригнічення PCSK9", мається на увазі, що рівні PCSK9 пригнічуються в діапазоні від 60% до 80%.

"Введення" або "здійснення введення" стосується шляхів введення індивідуумові сполуки або композиції, передбачених у даному документі, для виконання їхньої передбачуваної функції. Приклад шляху введення, який можна застосовувати, включає без обмеження парентеральне введення, таке як підшкірна, внутрішньовенна або внутрішньом'язова ін'єкція або інфузія.

"Зменшення інтенсивності" стосується поліпшення або ослаблення щонайменше одного вияву, ознаки або симптому асоційованого захворювання, порушення або стану. У певних варіантах здійснення зменшення інтенсивності включає затримку або вповільнення прогресування або зниження ступеня важкості одного або декількох виявів стану або захворювання. Прогресування або ступінь важкості виявів може визначатися за допомогою суб'єктивних або об'єктивних показників, які відомі фахівцям у даній галузі.

"Тварина" стосується людини або відмінної від людини тварини, у тому числі без обмеження мишей, пацюків, кроликів, собак, кішок, свиней і відмінних від людини приматів, у тому числі без обмеження нелюдиноподібних мавп і шимпанзе.

"Антисенсова активність" означає будь-яку активність, що піддається виявленню і/або вимірюванню, пов'язану з гібридизацією антисенсової сполуки з її нуклеїновою кислотою-мішенню. У певних варіантах здійснення антисенсова активність являє собою зменшення кількості або експресії нуклеїнової кислоти-мішені або білка, що кодується такою нуклеїновою кислотою-мішенню, порівняно з рівнями нуклеїнової кислоти-мішені або рівнями білка-мішені за відсутності антисенсової сполуки для мішені.

"Антисенсова сполука" означає сполуку, що містить олігонуклеотид і необов'язково один або декілька додаткових компонентів, таких як кон'югована група або кінцева група. Приклади антисенсових сполук включають одониткові та двониткові сполуки, такі як олігонуклеотиди, рибозими, siRNA, shRNA, ssRNA і сполуки, активність яких залежить від ступеня зайнятості активних центрів.

"Антисенсове пригнічення" означає зниження рівнів нуклеїнової кислоти-мішені в присутності антисенсової сполуки, комплементарної нуклеїновій кислоті-мішені, порівняно з рівнями нуклеїнової кислоти-мішені за відсутності антисенсової сполуки.

"Антисенсові механізми" являють собою всі такі механізми, що передбачають гібридизацію сполуки з нуклеїновою кислотою-мішенню, де результатом або ефектом гібридизації є або руйнування мішені, або займання мішені із супутнім блокуванням клітинного механізму, що передбачає, наприклад, транскрипцію або сплайсинг.

"Антисенсовий олігонуклеотид" означає олігонуклеотид, що має послідовність нуклеїнових основ, комплементарну нуклеїновій кислоті-мішені або її ділянці або сегменту. У певних варіантах здійснення антисенсовий олігонуклеотид здатний до специфічної гібридизації з нуклеїновою кислотою-мішенню або її ділянкою або сегментом.

"Біциклічний нуклеозид" або "BNA" означає нуклеозид, що містить біциклічний цукровий компонент. "Біциклічний цукор" або "біциклічний цукровий компонент" означає модифікований цукровий компонент, що містить два кільця, де друге кільце утворене за допомогою містка, який з'єднує два атоми в першому кільці, завдяки чому забезпечується утворення біциклічної структури. У певних варіантах здійснення перше кільце біциклічного цукрового компонента являє собою фуранозильний компонент. У певних варіантах здійснення біциклічний цукровий компонент не містить фуранозильний компонент.

"Розгалужувальна група" означає групу атомів із щонайменше 3 положеннями, які можуть утворювати ковалентні зв'язки із щонайменше 3 групами. У певних варіантах здійснення розгалужувальна група забезпечує декілька реакційноздатних сайтів для приєднання зв'язаних лігандів до олігонуклеотиду за допомогою кон'югувального лінкера й/або розщеплюваного компонента.

"Компонент, що націлюється на клітину" означає кон'юговану групу або фрагмент кон'югованої групи, які здатні зв'язуватися із клітиною конкретного типу або з клітинами конкретних типів.

"сEt" або "конформаційно обмежений етилом" означає біциклічний фуранозильний цукровий компонент, що містить місток, який з'єднує 4'-атом вуглецю й 2'-атом вуглецю, причому місток має формулу: 4'-CH(CH₃)-O-2'.

"сEt-нуклеозид" означає нуклеозид, що містить сEt-модифікований цукровий компонент.

"Хімічна модифікація" у сполучі описує заміщення або зміни в результаті хімічної реакції будь-якої зі структурних одиниць у сполучі порівняно з вихідним станом такої структурної одиниці. "Модифікований нуклеозид" означає нуклеозид, який незалежно має модифікований цукровий компонент і/або модифіковану нуклеїнову основу. "Модифікований олігонуклеотид" означає олігонуклеотид, що містить щонайменше один модифікований міжнуклеозидний зв'язок, модифікований цукор і/або модифіковану нуклеїнову основу.

"Хімічно відмінна ділянка" стосується ділянки сполуки, яка деяким чином хімічно відрізняється від іншої ділянки тієї ж самої сполуки. Наприклад, ділянка із 2'-О-метоксиетилнуклеотидами хімічно відрізняється від ділянки з нуклеотидами без 2'-О-метоксиетильних модифікацій.

"Химерні антисенсові сполуки" означають антисенсові сполуки, які мають щонайменше 2 хімічно відмінні ділянки, при цьому на кожне положення припадає декілька субодиниць.

"Розщеплюваний зв'язок" означає будь-який хімічний зв'язок, який може бути розірваний. У певних варіантах здійснення розщеплюваний зв'язок вибраний з амідного, поліамідного, естерного, етерного, одного або обох естерних у фосфодіестерному зв'язку, фосфоестерного, карбаматного, дисульфідного або пептидного.

"Розщеплюваний компонент" означає зв'язок або групу атомів, які розщеплюються у фізіологічних умовах, наприклад, усередині клітини, тварини або людини.

"Комплементарний" щодо олігонуклеотиду означає, що послідовність нуклеїнових основ такого олігонуклеотиду або однієї або декількох його ділянок відповідає послідовності нуклеїнових основ іншого олігонуклеотиду або нуклеїнової кислоти або однієї або декількох їхніх ділянок під час вирівнювання двох послідовностей нуклеїнових основ у протилежних напрямках. Описані в даному документі збіги нуклеїнових основ або комплементарні нуклеїнові основи обмежені наступними парами: аденін (A) і тимін (T), аденін (A) та урацил (U), цитозин (C) і гуанін (G) і 5-метилцитозин (mC) і гуанін (G), якщо не зазначене інше. Комплементарні олігонуклеотиди й/або нуклеїнові кислоти не повинні характеризуватися комплементарністю нуклеїнових основ за кожним нуклеозидом і можуть містити одну або декілька розбіжностей нуклеїнових основ. На відміну від цього "повністю комплементарні" або "на 100 % комплементарні" щодо олігонуклеотидів означає, що такі олігонуклеотиди характеризуються збігами нуклеїнових основ за кожним нуклеозидом без жодних розбіжностей нуклеїнових основ.

"Кон'югована група" означає групу атомів, яка приєднана до олігонуклеотиду. Кон'юговані групи містять кон'югований компонент і кон'югувальний лінкер, який приєднує кон'югований компонент до олігонуклеотиду.

"Кон'югувальний лінкер" означає групу атомів, що містить щонайменше один зв'язок, який з'єднує кон'югований компонент з олігонуклеотидом.

"Кон'югований компонент" означає групу атомів, яка приєднана до олігонуклеотиду за допомогою кон'югувального лінкера.

"Суміжний" щодо олігонуклеотиду стосується нуклеозидів, нуклеїнових основ, цукрових компонентів або міжнуклеозидних зв'язків, які безпосередньо прилягають одне до одного. Наприклад, "суміжні нуклеїнові основи" означають нуклеїнові основи, які безпосередньо прилягають одна до одної в послідовності.

"Конструювання" або "сконструйований для" стосується способу конструювання сполуки, яка специфічно гібридизується з вибраною молекулою нуклеїнової кислоти.

"Модифіковані різними способами" означає хімічні модифікації або хімічні замісники, які відрізняються одне від одного, у тому числі відсутність модифікацій. Так, наприклад, МОЕ-нуклеозид і немодифікований нуклеозид ДНК є "модифікованими різними способами", навіть незважаючи на те, що нуклеозид ДНК є немодифікованим. Аналогічно ДНК і РНК є "модифікованими різними способами", навіть незважаючи на те, що обидві вони являють собою немодифіковані нуклеозиди, що зустрічаються в природі. Нуклеозиди, які є однаковими, але містять різні нуклеїнові основи, не є модифікованими різними способами. Наприклад, нуклеозид, що містить 2'-ОМЕ-модифікований цукор і немодифіковану аденінову нуклеїнову основу, і нуклеозид, що містить 2'-ОМЕ-модифікований цукор і немодифіковану тимінову нуклеїнову основу, не є модифікованими різними способами.

"Двониткова антисенсова сполука" означає антисенсову сполуку, що містить дві олігомерні сполуки, які є комплементарними одна одній та утворюють дуплекс, і де одна з двох указаних олігомерних сполук містить олігонуклеотид.

"Ефективна кількість" означає кількість сполуки, достатню для досягнення необхідного фізіологічного результату в індивідуума, що потребує сполуки. Ефективна кількість може варіюватися для індивідуумів залежно від стану здоров'я та фізичного стану індивідуума, що підлягає лікуванню, таксономічної групи індивідуумів, що підлягають лікуванню, складу композиції, оцінки медичного стану індивідуума, а також інших релевантних факторів.

"Ефективність" означає здатність забезпечувати бажаний ефект.

"Експресія" включає всі функції, за допомогою яких закодована в гені інформація перетворюється на структури, що наявні та функціонують у клітині. Такі структури включають без обмеження продукти транскрипції та трансляції.

"Гепмер" означає олігонуклеотид, що містить внутрішню ділянку, що має декілька нуклеозидів, які сприяють розщепленню під дією РНКаз Н, розташовану між зовнішніми ділянками, що мають один або декілька нуклеозидів, де нуклеозиди, що утворюють внутрішню ділянку, хімічно відрізняються від нуклеозиду або нуклеозидів, що утворюють зовнішні ділянки. Внутрішня ділянка може називатися "гепом", а зовнішні ділянки можуть називатися "флангами".

"Гібридизація" означає відпалювання олігонуклеотидів і/або нуклеїнових кислот. Без обмеження конкретним механізмом, найпоширеніший механізм гібридизації передбачає утворення водневих зв'язків, яке може являти собою утворення водневих зв'язків за типом уотсон-криківської, хугстинівської або зворотної хугстинівської взаємодії між комплементарними нуклеїновими основами. У певних варіантах здійснення комплементарні молекули нуклеїнової кислоти включають без обмеження антисенсову сполуку й нуклеїнову кислоту-мішень. У певних варіантах здійснення комплементарні молекули нуклеїнової кислоти включають без обмеження олігонуклеотид і нуклеїнову кислоту-мішень.

"Такий, що безпосередньо прилягає" означає, що між елементами одного типу, що безпосередньо прилягають, відсутні проміжні елементи (наприклад, між нуклеїновими основами, що безпосередньо прилягають, відсутні проміжні нуклеїнові основи).

"Індивідуум" означає людину або відмінну від людини тварину, вибрану для лікування або терапії.

"Пригнічення експресії або активності" стосується зниження або блокування експресії або активності порівняно з експресією або активністю в необробленому або контрольному зразку і не обов'язково вказує на повне усунення експресії або активності.

"Міжнуклеозидний зв'язок" означає групу або зв'язок, які утворюють ковалентний зв'язок між нуклеозидами, що прилягають один до одного, в олігонуклеотиді. "Модифікований міжнуклеозидний зв'язок" означає будь-який міжнуклеозидний зв'язок, відмінний від фосфатного міжнуклеозидного зв'язку, що зустрічається в природі. Нефосфатні зв'язки називаються в даному документі модифікованими міжнуклеозидними зв'язками.

"Подовжені олігонуклеотиди" являють собою олігонуклеотиди, які містять один або декілька додаткових нуклеозидів порівняно з олігонуклеотидом, розкритим у даному документі, наприклад, вихідним олігонуклеотидом.

"Зв'язані нуклеозиди" означають, що нуклеозиди, які прилягають один до одного, зв'язані між собою міжнуклеозидним зв'язком.

"Лінкерний нуклеозид" означає нуклеозид, який зв'язує олігонуклеотид із кон'югованим компонентом. Лінкерні нуклеозиди розташовані в кон'югуювальному лінкері сполуки. Лінкерні нуклеозиди не вважаються частиною олігонуклеотидної частини сполуки, навіть якщо вони є суміжними з олігонуклеотидом.

"Незбіжна" або "некомплементарна" означає нуклеїнову основу першого олігонуклеотиду, яка не є комплементарною відповідній нуклеїновій основі другого олігонуклеотиду або нуклеїнової кислоти-мішені під час вирівнювання першого та другого олігонуклеотидів. Наприклад, нуклеїнові основи, у тому числі без обмеження універсальні нуклеїнові основи інозин і гіпоксантин, здатні гібридизуватися із щонайменше однією нуклеїновою основою, але, проте, є незбіжними або некомплементарними щодо нуклеїнової основи, з якою вони гібридизуються. Як інший приклад нуклеїнова основа першого олігонуклеотиду, яка не здатна гібридизуватися з відповідною нуклеїновою основою другого олігонуклеотиду або нуклеїнової кислоти-мішені, під час вирівнювання першого й другого олігонуклеотидів є незбіжною або некомплементарною нуклеїновою основою.

"Модулювання" стосується зміни або коректування ознаки в клітині, тканині, органі або організмі. Наприклад, модулювання РНК PCSK9 може означати збільшення або зменшення рівня РНК PCSK9 і/або білка PCSK9 у клітині, тканині, органі або організмі. "Модулятор" здійснює зміну в клітині, тканині, органі або організмі. Наприклад, сполукою для PCSK9 може бути модулятор, який забезпечує зменшення кількості РНК PCSK9 і/або білка PCSK9 у клітині, тканині, органі або організмі.

"МОЕ" означає метоксиетил.

"Мономер" стосується однієї структурної одиниці олігомеру. Момери включають без обмеження нуклеозиди й нуклеотиди.

"Мотив" означає характерну ділянку з немодифікованих і/або модифікованих цукрових компонентів, нуклеїнових основ і/або міжнуклеозидних зв'язків в олігонуклеотиді.

"Природні засоби" або "засоби, що зустрічаються в природі" означають такі, що виявляються в природі.

"Небіциклічний модифікований цукор" або "небіциклічний модифікований цукровий компонент" означає модифікований цукровий компонент, який містить модифікацію, таку як замісник, який не утворює місток між двома атомами цукру з утворенням другого кільця.

"Нуклеїнова кислота" стосується молекул, що складаються з мономерних нуклеотидів. Нуклеїнова кислота включає без обмеження рибонуклеїнові кислоти (РНК), дезоксирибонуклеїнові кислоти (ДНК), одониткові нуклеїнові кислоти та двониткові нуклеїнові кислоти.

"Нуклеїнова основа" означає гетероциклічний компонент, здатний до спарювання з основою іншої нуклеїнової кислоти. Як використовується в даному документі, "нуклеїнова основа, що зустрічається в природі" являє собою аденін (А), тимін (Т), цитозин (С), урацил (U) і гуанін (G). "Модифікована нуклеїнова основа" являє собою нуклеїнову основу, що зустрічається в природі, яка є хімічно модифікованою. "Універсальна основа" або "універсальна нуклеїнова основа" являє собою нуклеїнову основу, відмінну від нуклеїнової основи, що зустрічається в природі, й модифікованої нуклеїнової основи та здатну до спарювання з будь-якою нуклеїновою основою.

"Послідовність нуклеїнових основ" означає порядок розташування суміжних нуклеїнових основ у нуклеїновій кислоті або олігонуклеотиді незалежно від будь-якого цукру або міжнуклеозидного зв'язку.

"Нуклеозид" означає сполуку, що містить нуклеїнову основу та цукровий компонент. Нуклеїнова основа та цукровий компонент незалежно одне від одного є немодифікованими або модифікованими. "Модифікований нуклеозид" означає нуклеозид, що містить модифіковану нуклеїнову основу й/або модифікований цукровий компонент. Модифіковані нуклеозиди включають у себе нуклеозиди з видаленими азотистими основами, у яких відсутня нуклеїнова основа.

"Олігомерна сполука" означає сполуку, що містить один олігонуклеотид і необов'язково один або декілька додаткових компонентів, таких як кон'югована група або кінцева група.

"Олігонуклеотид" означає полімер із зв'язаних нуклеозидів, кожний з яких може бути модифікованим або немодифікованим незалежно один від одного. Якщо не зазначене інше, олігонуклеотиди складаються з 8-80 зв'язаних нуклеозидів. "Модифікований олігонуклеотид" означає олігонуклеотид, де щонайменше один цукор, нуклеїнова основа або міжнуклеозидний зв'язок є модифікованими. "Немодифікований олігонуклеотид" означає олігонуклеотид, який не містить жодну модифікацію цукру, нуклеїнової основи або міжнуклеозидного зв'язку.

"Вихідний олігонуклеотид" означає олігонуклеотид, послідовність якого застосовують як основу для конструювання більшої кількості олігонуклеотидів із подібною послідовністю, але з різною довжиною, мотивами й/або хімічними структурами. Нові сконструйовані олігонуклеотиди можуть мати таку саму послідовність або послідовність, що перекривається, порівняно з вихідним олігонуклеотидом.

"Парентеральне введення" означає введення шляхом ін'єкції або інфузії. Парентеральне введення включає підшкірне введення, внутрішньовенне введення, внутрішньом'язове введення, внутрішньоартеріальне введення, внутрішньоочеревинне введення або внутрішньочерепне введення, наприклад, інтратекальне або інтрацеребровентрикулярне введення.

"Фармацевтично прийнятний носій або розріджувач" означає будь-яку речовину, придатну для застосування під час введення індивідууму. Наприклад, фармацевтично прийнятний носій може являти собою стерильний водний розчин, такий як PBS або вода для ін'єкцій.

"Фармацевтично прийнятні солі" означають фізіологічно й фармацевтично прийнятні солі сполук, таких як олігомерні сполуки або олігонуклеотиди, тобто солі, які зберігають необхідну біологічну активність вихідної сполуки і не надають їй небажаних токсикологічних властивостей.

"Фармацевтичний засіб" означає сполуку, яка чинить терапевтично сприятливий ефект під час введення індивідууму.

"Фармацевтична композиція" означає суміш речовин, придатних для введення індивідууму. Наприклад, фармацевтична композиція може містити одну або декілька сполук або їхню сіль і стерильний водний розчин.

"Фосфотіоатний зв'язок" означає модифікований фосфатний зв'язок, в якому один із немістових атомів кисню заміщений атомом сірки. Фосфотіоатний міжнуклеозидний зв'язок являє собою модифікований міжнуклеозидний зв'язок.

"Фосфорний компонент" означає групу атомів, яка містить атом фосфору. У певних варіантах здійснення фосфорний компонент включає у себе моно-, ди- або трифосфат або фосфотіоат.

"Фрагмент" означає визначену кількість суміжних (тобто зв'язаних) нуклеїнових основ нуклеїнової кислоти. У певних варіантах здійснення фрагмент являє собою визначену кількість суміжних нуклеїнових основ нуклеїнової кислоти-мішені. У певних варіантах здійснення фрагмент являє собою визначену кількість суміжних нуклеїнових основ олігомерної сполуки.

"Попередження" стосується затримки або запобігання початку вияву, розвитку або прогресування захворювання, порушення або стану протягом періоду часу від декількох хвилин до невизначеного строку.

"Проліки" означають сполуку у формі поза організмом, яка під час введення індивідууму метаболізується до іншої форми всередині його організму або клітин. У певних варіантах здійснення метаболізована форма є активною або більш активною формою сполуки (наприклад, лікарського засобу). Як правило, перетворення проліків усередині організму полегшується завдяки дії ферменту(ферментів) (наприклад, ендогенного або вірусного ферменту) або хімічної(хімічних) речовини(речовин), наявних у клітинах або тканинах, і/або фізіологічним умовам.

"Зниження" означає доведення до меншого ступеня, розміру, кількості або числа.

"№ у RefSeq" являє собою унікальну комбінацію букв і цифр, присвоєних послідовності, які вказують на те, що послідовність відповідає конкретному транскрипту-мішені (наприклад, гену-мішені). Така послідовність та інформація про ген-мішень (сукупно запис про ген) можуть бути знайдені в базі даних генетичних послідовностей. Базі даних генетичних послідовностей включають базу даних еталонних послідовностей NCBI, GenBank, Європейський архів нуклеотидів і Японський банк даних про ДНК (останні три утворюють Міжнародне співробітництво баз даних із нуклеотидних послідовностей, або INSDC).

"Ділянка" визначається як фрагмент нуклеїнової кислоти-мішені, що має щонайменше одну структуру, функцію або характеристику, що ідентифікуються.

"Сполука для RNAi" означає антисенсову сполуку, яка діє, щонайменше частково, за допомогою RISC або Ago2, але не за допомогою РНКаз H, модулюючи нуклеїнову кислоту-мішень і/або білок, що кодується нуклеїновою кислотою-мішенню. Сполуки для RNAi включають без обмеження двониткову siRNA, одониткову РНК (ssRNA) і microRNA, у тому числі міметики microRNA.

"Сегменти" визначаються як більш дрібні фрагменти або субфрагменти ділянок у межах нуклеїнової кислоти.

"Побічні ефекти" означають фізіологічне захворювання й/або стани, пов'язані з лікуванням, які відрізняються від бажаних ефектів. У певних варіантах здійснення побічні ефекти включають реакції в місці ін'єкції, аномалії функціональних печінкових проб, аномалії функціонування нирок, гепатотоксичність, ниркову токсичність, аномалії функціонування центральної нервової системи, міопатії та нездужання. Наприклад, підвищені рівні амінотрансферази в сироватці крові можуть указувати на гепатотоксичність або аномалію функціонування печінки. Наприклад,

підвищені рівні білірубіну можуть указувати на гепатотоксичність або аномалію функціонування печінки.

"Однониткова" щодо сполуки означає, що сполука має тільки один олігонуклеотид. "Самокомплементарний" означає олігонуклеотид, який щонайменше частково гібридується сам із собою. Сполука, що складається з одного олігонуклеотиду, де олігонуклеотид сполуки є самокомплементарним, є однонитковою сполукою. Однониткова сполука може бути здатна зв'язуватися з комплементарною сполукою з утворенням дуплексу.

"Сайти" визначаються як унікальні положення нуклеїнових основ у межах нуклеїнової кислоти-мішені.

"Що специфічно гібридується" стосується олігонуклеотиду, що характеризується достатнім ступенем комплементарності між олігонуклеотидом і нуклеїновою кислотою-мішенню для індукування необхідного ефекту, при цьому з виявом у той же час мінімальних ефектів або без вияву таких ефектів щодо нуклеїнових кислот, що не є мішенями. У певних варіантах здійснення специфічна гібридизація відбувається у фізіологічних умовах.

"Специфічне пригнічення" щодо нуклеїнової кислоти-мішені означає зниження або блокування експресії нуклеїнової кислоти-мішені з виявом у той же час менших, мінімальних ефектів або без вияву таких ефектів щодо нуклеїнових кислот, що не є мішенями. Зниження не обов'язково вказує на повне усунення експресії нуклеїнової кислоти-мішені.

"Стандартний клітинний аналіз" означає аналіз(аналізи), описані в прикладах, та їхні прийнятні варіанти.

"Стандартний експеримент in vivo" означає процедуру(процедури), описані в прикладі(прикладах), та їхні прийнятні варіанти.

"Цукровий компонент" означає немодифікований цукровий компонент або модифікований цукровий компонент. "Немодифікований цукровий компонент" або "немодифікований цукор" означає 2'-ОН(Н)-фуранозильний компонент, що виявляється в РНК ("немодифікований цукровий компонент РНК"), або 2'-Н(Н)-компонент, що виявляється в ДНК ("немодифікований цукровий компонент ДНК"). Немодифіковані цукрові компоненти мають один атом водню в кожному з 1'-, 3'- і 4'-положень, атом кисню в 3'-положенні та два атоми водню в 5'-положенні. "Модифікований цукровий компонент" або "модифікований цукор" означає модифікований фуранозильний цукровий компонент або імітатор цукру. "Модифікований фуранозильний цукровий компонент" означає фуранозильний цукор, що містить неводневий замісник замість щонайменше одного атома водню немодифікованого цукрового компонента. У певних варіантах здійснення модифікований фуранозильний цукровий компонент являє собою 2'-заміщений цукровий компонент. Такі модифіковані фуранозильні цукрові компоненти включають у себе біциклічні цукри й небіциклічні цукри.

"Імітатор цукру" означає модифікований цукровий компонент, відмінний від фуранозильного компонента, який може зв'язувати нуклеїнову основу з іншою групою, такою як міжнуклеозидний зв'язок, кон'югована група або кінцева група, в олігонуклеотиді. Модифіковані нуклеозиди, що містять імітатори цукрів, можуть бути включені до складу олігонуклеотиду в одному або декількох положеннях, і такі олігонуклеотиди здатні до гібридизації з комплементарними сполуками або нуклеїновими кислотами.

"PCSK9" означає будь-яку нуклеїнову кислоту або білок PCSK9. "Нуклеїнова кислота PCSK9" означає будь-яку нуклеїнову кислоту, що кодує PCSK9. Наприклад, у певних варіантах здійснення нуклеїнова кислота PCSK9 включає у себе послідовність ДНК, що кодує PCSK9, послідовність РНК, транскрибовану із ДНК, що кодує PCSK9 (у тому числі геномної ДНК, що містить інтрони й екзони), і послідовність mRNA, яка кодує PCSK9. "mRNA PCSK9" означає mRNA, що кодує білок PCSK9. Мішень може бути вказана у верхньому або нижньому регістрі.

"Специфічний інгібітор PCSK9" стосується будь-якого засобу, здатного специфічно пригнічувати експресію або активність РНК PCSK9 і/або білка PCSK9 на молекулярному рівні. Наприклад, специфічні інгібітори PCSK9 включають у себе нуклеїнові кислоти (у тому числі антисенсові сполуки), пептиди, антитіла, малі молекули й інші засоби, здатні пригнічувати експресію РНК PCSK9 і/або білка PCSK9.

"Ген-мішень" стосується гена, що кодує мішень.

"Націлювання" означає специфічну гібридизацію сполуки з нуклеїновою кислотою-мішенню для індукування бажаного ефекту.

Усі з "нуклеїнової кислоти-мішені", "РНК-мішені", "РНК-транскрипту-мішені" і "нуклеїнової кислоти-мішені" означають нуклеїнову кислоту, на яку здатні націлюватися сполуки, описані в даному документі.

"Ділянка-мішень" означає фрагмент нуклеїнової кислоти-мішені, на який націлюється одна або декілька сполук.

"Сегмент-мішень" означає послідовність нуклеотидів нуклеїнової кислоти-мішені, на яку націлюється сполука. "5'-кінцевий сайт-мішень" стосується найбільш крайнього 5'-кінцевого нуклеотиду сегмента-мішені. "3'-кінцевий сайт-мішень" стосується найбільш крайнього 3'-кінцевого нуклеотиду сегмента-мішені.

5 "Кінцева група" означає хімічну групу або групу атомів, яка ковалентно зв'язана з кінцем олігонуклеотиду.

"Терапевтично ефективна кількість" означає кількість сполуки, фармацевтичного засобу або композиції, яка здійснює терапевтично сприятливий ефект щодо індивідуума.

10 "Лікування" стосується введення сполуки або фармацевтичної композиції тварині для здійснення зміни або поліпшення щодо захворювання, порушення або стану у тварини.

Певні варіанти здійснення

У певних варіантах здійснення передбачаються способи, сполуки й композиції для пригнічення експресії PCSK9.

15 У певних варіантах здійснення передбачаються сполуки, що націлюються на нуклеїнову кислоту PCSK9. У певних варіантах здійснення нуклеїнова кислота PCSK9 має послідовність, наведену під № доступу в RefSeq або GENBANK NM_174936.3 і під № доступу в GENBANK NC_000001.11 із відсіченими нуклеотидами 55036001-55068000 (включену за допомогою посилання, розкриту в даному документі під SEQ ID NO: 1 і SEQ ID NO: 2 відповідно). У певних варіантах здійснення сполука являє собою антисенсову сполуку або олігомерну сполуку. У певних варіантах здійснення сполука є одонитковою. У певних варіантах здійснення сполука є двонитковою.

20 У певних варіантах здійснення передбачається сполука, яка містить модифікований олігонуклеотид, що має довжину 8-80 зв'язаних нуклеозидів і має послідовність нуклеїнових основ, яка містить щонайменше 8 суміжних нуклеїнових основ із будь-якої з послідовностей нуклеїнових основ під SEQ ID NO: 3-1540. У певних варіантах здійснення сполука являє собою антисенсову сполуку або олігомерну сполуку. У певних варіантах здійснення сполука є одонитковою. У певних варіантах здійснення сполука є двонитковою. У певних варіантах здійснення модифікований олігонуклеотид має довжину 10-30 зв'язаних нуклеозидів.

30 У певних варіантах здійснення передбачається сполука, яка містить модифікований олігонуклеотид, що має довжину 9-80 зв'язаних нуклеозидів і має послідовність нуклеїнових основ, яка містить щонайменше 9 суміжних нуклеїнових основ із будь-якої з послідовностей нуклеїнових основ під SEQ ID NO: 3-1540. У певних варіантах здійснення сполука являє собою антисенсову сполуку або олігомерну сполуку. У певних варіантах здійснення сполука є одонитковою. У певних варіантах здійснення сполука є двонитковою. У певних варіантах здійснення модифікований олігонуклеотид має довжину 10-30 зв'язаних нуклеозидів.

35 У певних варіантах здійснення передбачається сполука, яка містить модифікований олігонуклеотид, що має довжину 10-80 зв'язаних нуклеозидів і має послідовність нуклеїнових основ, яка містить щонайменше 10 суміжних нуклеїнових основ із будь-якої з послідовностей нуклеїнових основ під SEQ ID NO: 3-1540. У певних варіантах здійснення сполука являє собою антисенсову сполуку або олігомерну сполуку. У певних варіантах здійснення сполука є одонитковою. У певних варіантах здійснення сполука є двонитковою. У певних варіантах здійснення модифікований олігонуклеотид має довжину 10-30 зв'язаних нуклеозидів.

40 У певних варіантах здійснення передбачається сполука, яка містить модифікований олігонуклеотид, що має довжину 11-80 зв'язаних нуклеозидів і має послідовність нуклеїнових основ, яка містить щонайменше 11 суміжних нуклеїнових основ із будь-якої з послідовностей нуклеїнових основ під SEQ ID NO: 3-1540. У певних варіантах здійснення сполука являє собою антисенсову сполуку або олігомерну сполуку. У певних варіантах здійснення сполука є одонитковою. У певних варіантах здійснення сполука є двонитковою. У певних варіантах здійснення модифікований олігонуклеотид має довжину 11-30 зв'язаних нуклеозидів.

50 У певних варіантах здійснення передбачається сполука, яка містить модифікований олігонуклеотид, що має довжину 12-80 зв'язаних нуклеозидів і має послідовність нуклеїнових основ, яка містить щонайменше 12 суміжних нуклеїнових основ із будь-якої з послідовностей нуклеїнових основ під SEQ ID NO: 3-1540. У певних варіантах здійснення сполука являє собою антисенсову сполуку або олігомерну сполуку. У певних варіантах здійснення сполука є одонитковою. У певних варіантах здійснення сполука є двонитковою. У певних варіантах здійснення модифікований олігонуклеотид має довжину 12-30 зв'язаних нуклеозидів.

55 У певних варіантах здійснення сполука містить модифікований олігонуклеотид, що має довжину 30 зв'язаних нуклеозидів. У певних варіантах здійснення сполука являє собою антисенсову сполуку або олігомерну сполуку.

У певних варіантах здійснення передбачається сполука, яка містить модифікований олігонуклеотид, що має довжину 14-80 зв'язаних нуклеозидів і має послідовність нуклеїнових основ, яка містить послідовність нуклеїнових основ під будь-яким із SEQ ID NO: 3-1540. У певних варіантах здійснення сполука являє собою антисенсову сполуку або олігомерну сполуку.

5 У певних варіантах здійснення сполука є одонитковою. У певних варіантах здійснення сполука є двонитковою. У певних варіантах здійснення модифікований олігонуклеотид має довжину 14-30 зв'язаних нуклеозидів.

У певних варіантах здійснення передбачається сполука, яка містить модифікований олігонуклеотид, що складається з послідовності нуклеїнових основ під будь-яким із SEQ ID NO: 3-1540. У певних варіантах здійснення сполука являє собою антисенсову сполуку або олігомерну сполуку. У певних варіантах здійснення сполука є одонитковою. У певних варіантах здійснення сполука є двонитковою.

У певних варіантах здійснення передбачається сполука, яка містить модифікований олігонуклеотид, що має довжину 8-80 зв'язаних нуклеозидів і в межах нуклеїнових основ 6356-6371, 12843-12947, 12905-12948, 17681-17700, 19653-19673, 27626-27669, 27895-27949, та 28105-28136 є комплементарним щодо SEQ ID NO: 2, де зазначений модифікований олігонуклеотид є на щонайменше 85 %, щонайменше 90 %, щонайменше 95 % або 100 % комплементарним щодо SEQ ID NO: 2. У певних варіантах здійснення сполука являє собою антисенсову сполуку або олігомерну сполуку. У певних варіантах здійснення сполука є одонитковою. У певних варіантах здійснення сполука є двонитковою. У певних варіантах здійснення модифікований олігонуклеотид має довжину 10-30 зв'язаних нуклеозидів.

У певних варіантах здійснення передбачається сполука, яка містить модифікований олігонуклеотид, що має довжину 8-80 зв'язаних нуклеозидів і має послідовність нуклеїнових основ, яка містить фрагмент із щонайменше 8 суміжних нуклеїнових основ, комплементарний фрагменту однакової довжини з нуклеїнових основ 6356-6371, 12843-12947, 12905-12948, 17681-17700, 19653-19673, 27626-27669, 27895-27949 і 28105-28136 у SEQ ID NO: 2, де зазначений модифікований олігонуклеотид є на щонайменше 85 %, щонайменше 90 %, щонайменше 95 % або 100 % комплементарним щодо SEQ ID NO: 2. У певних варіантах здійснення сполука являє собою антисенсову сполуку або олігомерну сполуку. У певних варіантах здійснення сполука є одонитковою. У певних варіантах здійснення сполука є двонитковою. У певних варіантах здійснення модифікований олігонуклеотид має довжину 10-30 зв'язаних нуклеозидів.

У певних варіантах здійснення сполуки націлюються на ділянку нуклеїнової кислоти PCSK9. У певних варіантах здійснення такі сполуки, що націлюються на ділянку нуклеїнової кислоти PCSK9, мають фрагмент із суміжних нуклеїнових основ, комплементарний фрагменту однакової довжини з нуклеїнових основ даної ділянки. Наприклад, фрагмент може являти собою фрагмент із щонайменше 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, або 20 суміжних нуклеїнових основ, комплементарний фрагменту однакової довжини в ділянці, що згадується в даному документі. У певних варіантах здійснення такі сполуки націлюються на наступні нуклеотидні ділянки під SEQ ID NO: 2: 6356-6371, 12843-12947, 12905-12948, 17681-17700, 19653-19673, 27626-27669, 27895-27949, та 28105-28136. У певних варіантах здійснення ці сполуки являють собою антисенсові сполуки, олігомерні сполуки або олігонуклеотиди.

У певних варіантах здійснення сполука містить модифікований олігонуклеотид, що має довжину 8-80 зв'язаних нуклеозидів і має фрагмент із щонайменше 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 або 16 суміжних нуклеїнових основ, комплементарний фрагменту однакової довжини в межах нуклеотидів 6356-6371, 12909-12924, 17685-17700, 19658-19673, 27643-27658, 27906-27921, 27916-27931, 27917-27932, і 28107-28122 в SEQ ID NO: 2. У певних варіантах здійснення модифікований олігонуклеотид має довжину 10-30 зв'язаних нуклеозидів.

У певних варіантах здійснення сполука містить модифікований олігонуклеотид, що має довжину 8-80 зв'язаних нуклеозидів і в межах нуклеотидів 6356-6371, 12909-12924, 17685-17700, 19658-19673, 27643-27658, 27906-27921, 27916-27931, 27917-27932, та 28107-28122 є комплементарним щодо SEQ ID NO: 2. У певних варіантах здійснення модифікований олігонуклеотид має довжину 10-30 зв'язаних нуклеозидів.

У певних варіантах здійснення сполука містить модифікований олігонуклеотид, що має довжину 8-80 зв'язаних нуклеозидів і має послідовність нуклеїнових основ, яка містить фрагмент із щонайменше 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 або 16 суміжних нуклеїнових основ під будь-яким із SEQ ID NOs: 1016, 1528, 763, 1071, 1147, 1149, 1016, 955, 1195, та 353. У певних варіантах здійснення модифікований олігонуклеотид має довжину 10-30 зв'язаних нуклеозидів.

У певних варіантах здійснення сполука містить модифікований олігонуклеотид, що має довжину 8-80 зв'язаних нуклеозидів і має послідовність нуклеїнових основ, яка містить будь-яку

із SEQ ID NOs: 1016, 1528, 763, 1071, 1147, 1149, 1016, 955, 1195, та 353. У певних варіантах здійснення модифікований олігонуклеотид має довжину 10-30 зв'язаних нуклеозидів.

У певних варіантах здійснення сполука містить модифікований олігонуклеотид, що має послідовність нуклеїнових основ, яка складається з будь-якої із SEQ ID NOs: 1016, 1528, 763, 1071, 1147, 1149, 1016, 955, 1195, та 353.

У певних варіантах здійснення сполуки, що націлюються на PCSK9, являють собою ISIS 863568, ISIS 863579, ISIS 863581, ISIS 863582, ISIS 863587, ISIS 863633, ISIS 863655, ISIS 863670, та ISIS 863681. Із більше ніж 1540 сполук, які були піддані скринінгу відповідно до описаного в розділі "Приклади" нижче, ISIS 863568, ISIS 863579, ISIS 863581, ISIS 863582, ISIS 863587, ISIS 863633, ISIS 863655, ISIS 863670 і ISIS 863681 виявилися найліпшими лідерними сполуками. Зокрема, ISIS 863633 виявляла найліпшу комбінацію властивостей із погляду ефективності й переносимості з більше ніж 1540 сполук.

У певних варіантах здійснення будь-який із вищезазначених модифікованих олігонуклеотидів містить щонайменше один модифікований міжнуклеозидний зв'язок, щонайменше один модифікований цукор і/або щонайменше одну модифіковану нуклеїнову основу.

У певних варіантах здійснення будь-який із вищезазначених модифікованих олігонуклеотидів містить щонайменше один модифікований цукор. У певних варіантах здійснення щонайменше один модифікований цукор містить 2'-О-метоксиетильну групу. У певних варіантах здійснення щонайменше один модифікований цукор являє собою біциклічний цукор, такий, що містить групу 4'-CH(CH₃)-O-2', групу 4'-CH₂-O-2' або групу 4'-(CH₂)₂-O-2'.

У певних варіантах здійснення модифікований олігонуклеотид містить щонайменше один модифікований міжнуклеозидний зв'язок, такий як фосфотіоатний міжнуклеозидний зв'язок.

У певних варіантах здійснення будь-який із вищезазначених модифікованих олігонуклеотидів містить щонайменше одну модифіковану нуклеїнову основу, таку як 5-метилцитозин.

У певних варіантах здійснення будь-який із вищезазначених модифікованих олігонуклеотидів містить:

геп-сегмент, що складається зі зв'язаних дезоксинуклеозидів;

5'-кінцевий фланговий сегмент, що складається зі зв'язаних нуклеозидів; і

3'-кінцевий фланговий сегмент, що складається зі зв'язаних нуклеозидів;

де геп-сегмент розташований між 5'-кінцевим фланговим сегментом і 3'-кінцевим фланговим сегментом, і де кожний нуклеозид кожного флангового сегмента містить модифікований цукор. У певних варіантах здійснення модифікований олігонуклеотид має довжину 14-80 зв'язаних нуклеозидів і має послідовність нуклеїнових основ, яка містить послідовність, згадану під будь-яким із SEQ ID NOs: 1016, 1528, 763, 1071, 1147, 1149, 1016, 955, 1195, та 353. У певних варіантах здійснення модифікований олігонуклеотид має довжину 10-30 зв'язаних нуклеозидів і має послідовність нуклеїнових основ, яка містить послідовність, згадану під будь-яким із SEQ ID NOs: 1016, 1528, 763, 1071, 1147, 1149, 1016, 955, 1195, та 353. У певних варіантах здійснення модифікований олігонуклеотид має довжину 14 зв'язаних нуклеозидів і має послідовність нуклеїнових основ, яка складається з послідовності, згаданої під будь-яким із SEQ ID NOs: 1016, 1528, 763, 1071, 1147, 1149, 1016, 955, 1195, та 353.

У певних варіантах здійснення сполука містить модифікований олігонуклеотид, що має довжину 16-80 зв'язаних нуклеїнових основ, який має послідовність нуклеїнових основ, що містить послідовність, згадану під будь-яким із SEQ ID NOs: 1016, 1528, 763, 1071, 1147, 1149, 1016, 955, 1195, та 353, або складається з нього, де модифікований олігонуклеотид містить:

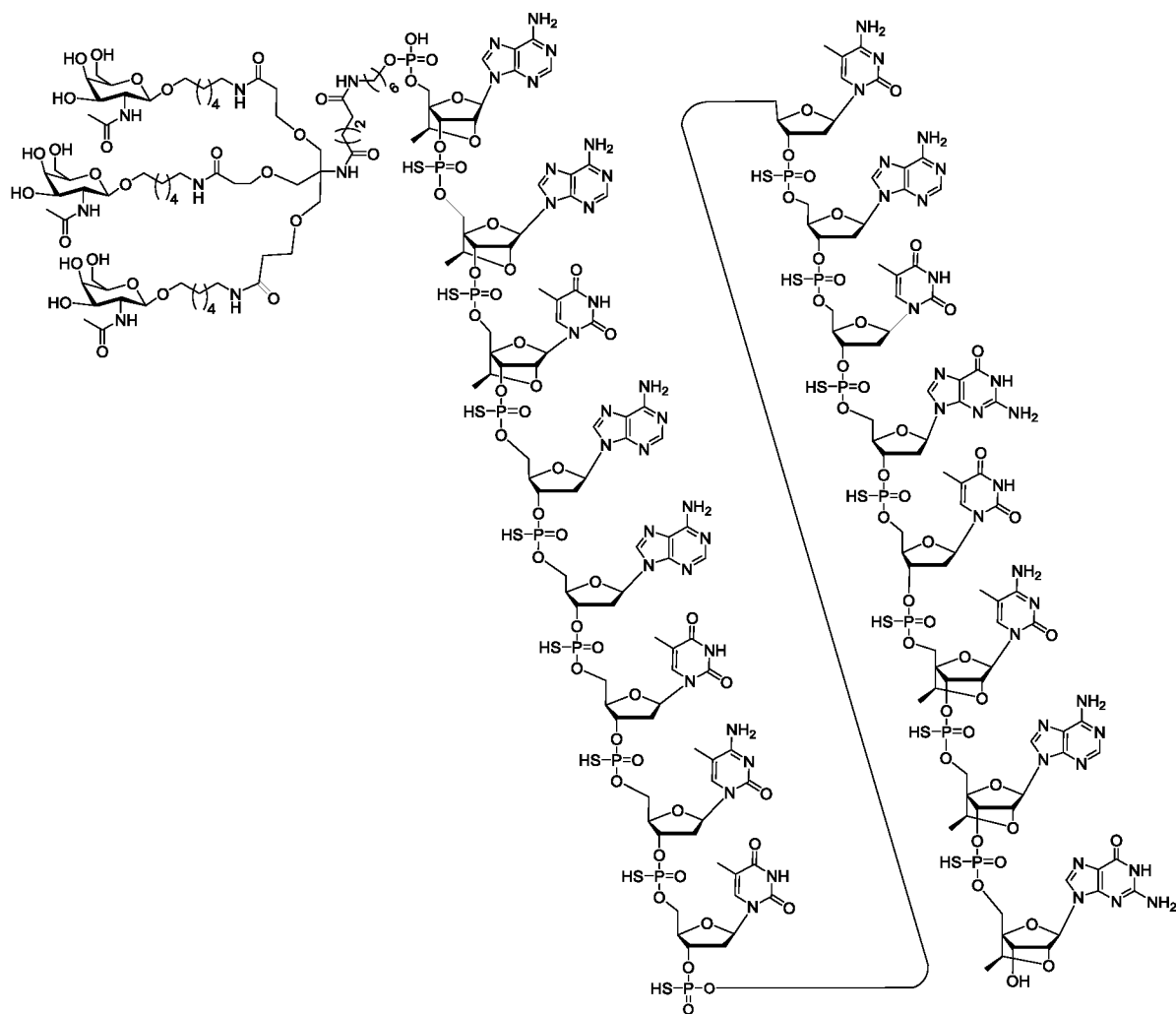
геп-сегмент, що складається з десяти зв'язаних дезоксинуклеозидів;

5'-кінцевий фланговий сегмент, що складається з трьох зв'язаних нуклеозидів; і

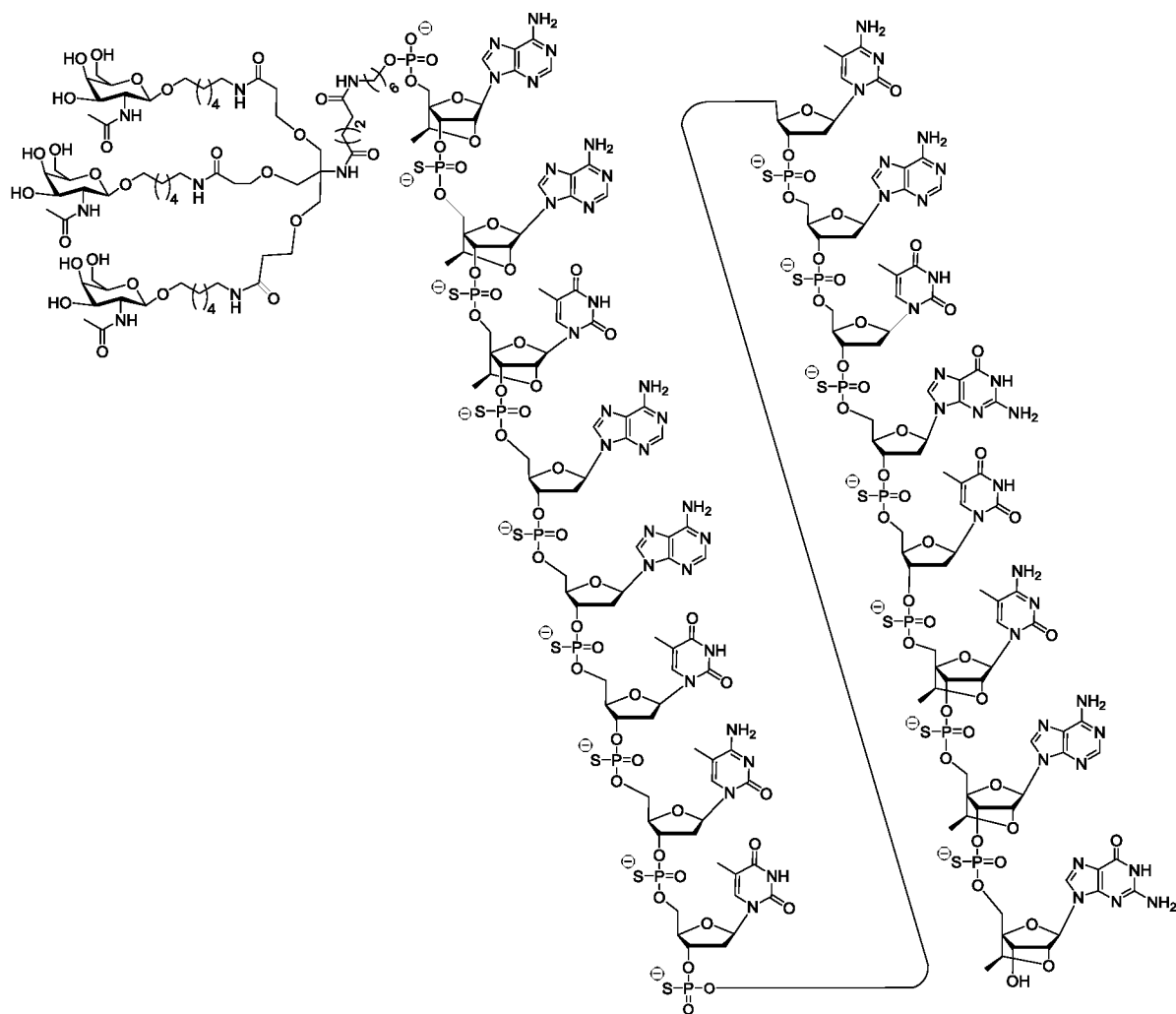
3'-кінцевий фланговий сегмент, що складається з трьох зв'язаних нуклеозидів;

де геп-сегмент розташований між 5'-кінцевим фланговим сегментом і 3'-кінцевим фланговим сегментом, де кожний нуклеозид кожного флангового сегмента містить cEt-цукор; де кожний міжнуклеозидний зв'язок являє собою фосфотіоатний зв'язок, і де кожний цитозин являє собою 5-метилцитозин. У певних варіантах здійснення модифікований олігонуклеотид складається з 16-30 зв'язаних нуклеозидів. У певних варіантах здійснення модифікований олігонуклеотид складається з 16 зв'язаних нуклеозидів.

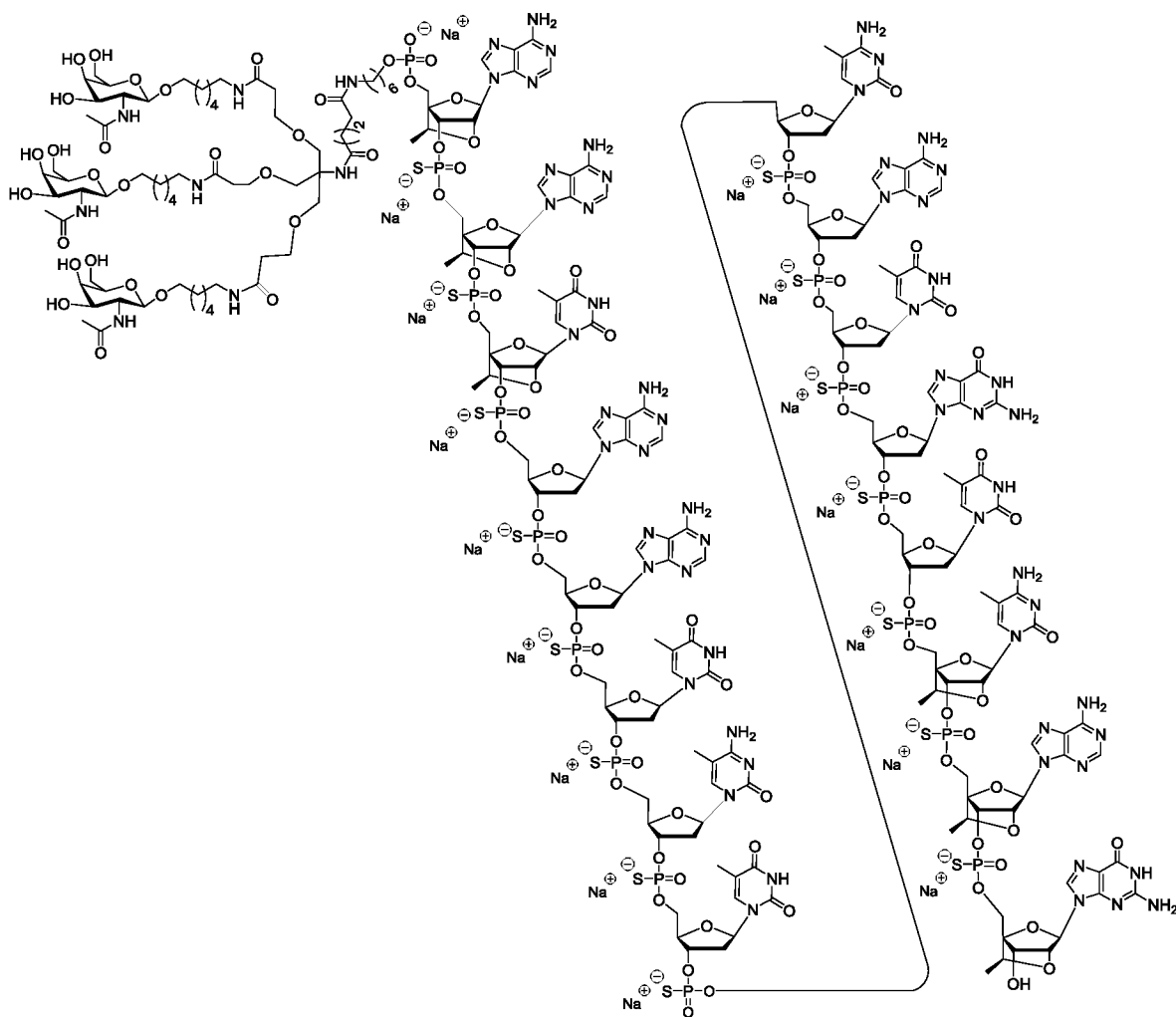
У певних варіантах здійснення сполука містить ISIS 863633 або її сіль або складається з них, які мають наступну хімічну структуру:



У певних варіантах здійснення сполука містить ISIS 863633 або її сіль або складається з них, які мають наступну хімічну структуру:



У певних варіантах здійснення сполука містить натрієву сіль ISIS 863633 або складається з неї, яка має наступну хімічну структуру:



У будь-якому з вищезазначених варіантів здійснення сполука або олігонуклеотид можуть бути на щонайменше 85 %, щонайменше 90 %, щонайменше 95 %, щонайменше 98 %, щонайменше 99 % або 100 % комплементарними нуклеїновій кислоті, що кодує PCSK9.

У будь-якому з вищезазначених варіантів здійснення сполука може бути одонитковою. У певних варіантах здійснення сполука містить дезоксирибонуклеотиди. У певних варіантах здійснення сполука є двонитковою. У певних варіантах здійснення сполука є двонитковою і містить рибонуклеотиди. У будь-якому з вищезазначених варіантів здійснення сполука може являти собою антисенсову сполуку або олігомерну сполуку.

У будь-якому із вищезазначених варіантів здійснення сполука може мати довжину 8-80, 10-30, 12-50, 13-30, 13-50, 14-30, 14-50, 15-30, 15-50, 16-30, 16-50, 17-30, 17-50, 18-22, 18-24, 18-30, 18-50, 19-22, 19-30, 19-50 або 20-30 зв'язаних нуклеозидів. У певних варіантах здійснення сполука містить олігонуклеотид або складається з нього.

У певних варіантах здійснення сполука містить модифікований олігонуклеотид, описаний у даному документі, і кон'юговану групу. У певних варіантах здійснення кон'югована група пов'язана з модифікованим олігонуклеотидом на 5'-кінці модифікованого олігонуклеотиду. У певних варіантах здійснення кон'югована група пов'язана з модифікованим олігонуклеотидом на 3'-кінці модифікованого олігонуклеотиду. У певних варіантах здійснення кон'югована група містить щонайменше один N-ацетилгалактозамін (GalNAc), щонайменше два N-ацетилгалактозаміни (GalNAc) або щонайменше три N-ацетилгалактозаміни (GalNAc).

У певних варіантах здійснення сполуки або композиції, передбачені в даному документі, містять фармацевтично прийнятну сіль модифікованого олігонуклеотиду. У певних варіантах здійснення сіль являє собою натрієву сіль. У певних варіантах здійснення сіль являє собою калієву сіль.

У певних варіантах здійснення сполуки або композиції, описані в даному документі, є активними через те, що вони характеризуються щонайменше однією з IC₅₀ in vitro, що становить менше ніж 5 мкМ, менше ніж 4,5 мкМ, менше ніж 4 мкМ, менше ніж 3,5 мкМ, менше ніж 3 мкМ,

менше ніж 2,5 мкМ, менше ніж 2 мкМ, менше ніж 1,5 мкМ, менше ніж 1 мкМ, менше ніж 0,9 мкМ, менше ніж 0,8 мкМ, менше ніж 0,7 мкМ, менше ніж 0,6 мкМ, менше ніж 0,5 мкМ, менше ніж 0,4 мкМ, менше ніж 0,3 мкМ, менше ніж 0,2 мкМ або менше ніж 0,1 мкМ.

У певних варіантах здійснення сполуки або композиції, описані в даному документі, добре переносяться, що демонструється наявністю щонайменше одного зі значень підвищення рівня аланінтрансамінази (ALT) або аспартаттрансамінази (AST), що становить не більше ніж у 4 рази, в 3 рази або в 2 рази, порівняно з тваринами, обробленими фізіологічним розчином, або збільшенням маси печінки, селезінки або нирки, що становить не більше ніж 30 %, 20 %, 15 %, 12 %, 10 %, 5 % або 2 %, порівняно з тваринами, обробленими контролем. У певних варіантах здійснення сполуки або композиції, описані в даному документі, добре переносяться, що демонструється відсутністю підвищення рівнів ALT або AST порівняно з тваринами, обробленими контролем. У певних варіантах здійснення сполуки або композиції, описані в даному документі, добре переносяться, що демонструється відсутністю підвищення маси печінки, селезінки або нирки порівняно з тваринами, обробленими контролем.

У певних варіантах здійснення передбачається композиція, що містить сполуку за будь-яким із вищевказаних варіантів здійснення або будь-яку її фармацевтично прийнятну сіль і щонайменше одне з фармацевтично прийнятного носія або розріджувача. У певних варіантах здійснення композиція має в'язкість, що становить менше ніж приблизно 40 сантипуазів (сП), менше ніж приблизно 30 сантипуазів (сП), менше ніж приблизно 20 сантипуазів (сП), менше ніж приблизно 15 сантипуазів (сП) або менше ніж приблизно 10 сантипуазів (сП). У певних варіантах здійснення композиція, що має будь-яке з вищевказаних значень в'язкості, містить сполуку, передбачену в даному документі, у концентрації приблизно 100 мг/мл, приблизно 125 мг/мл, приблизно 150 мг/мл, приблизно 175 мг/мл, приблизно 200 мг/мл, приблизно 225 мг/мл, приблизно 250 мг/мл, приблизно 275 мг/мл або приблизно 300 мг/мл. У певних варіантах здійснення композиція, що має будь-яке з вищевказаних значень в'язкості й/або концентрації сполуки, має температуру, яка відповідає кімнатній температурі або становить приблизно 20 °С, приблизно 21 °С, приблизно 22 °С, приблизно 23 °С, приблизно 24 °С, приблизно 25 °С, приблизно 26 °С, приблизно 27 °С, приблизно 28 °С, приблизно 29 °С або приблизно 30 °С.

Деякі показання

Певні варіанти здійснення, передбачені в даному документі, стосуються способів пригнічення експресії PCSK9, які можуть бути застосовними для лікування, попередження або зменшення вираженості захворювання, асоційованого з PCSK9, в індивідумі шляхом введення сполуки, що націлюється на PCSK9. У певних варіантах здійснення сполука може являти собою специфічний інгібітор PCSK9. У певних варіантах здійснення сполука може являти собою антисенсову сполуку, олігомерну сполуку або олігонуклеотид, що націлюється на PCSK9.

Приклади захворювань, асоційованих із PCSK9, що піддаються лікуванню, попередженню й/або зменшенню інтенсивності виявів за допомогою способів, передбачених у даному документі, включають серцево-судинне захворювання, дисліпідемію, змішану дисліпідемію, гіперхолестеринемію, зниження рівня холестерину LDL і зниження рівня атерогенного аполіпопротеїну (а) [Lp(a)].

У певних варіантах здійснення спосіб лікування, попередження або зменшення вираженості захворювання, асоційованого з PCSK9, в індивідумі включає введення індивідуму сполуки, що містить специфічний інгібітор PCSK9, завдяки чому забезпечується лікування, попередження або зменшення вираженості захворювання. У певних варіантах здійснення індивідум ідентифікований як такий, що має захворювання, асоційоване з PCSK9, або характеризується ризиком його виникнення. У певних варіантах здійснення захворювання являє собою серцево-судинне захворювання. У певних варіантах здійснення сполука містить антисенсову сполуку, що націлюється на PCSK9. У певних варіантах здійснення сполука містить олігонуклеотид, що націлюється на PCSK9. У певних варіантах здійснення сполука містить модифікований олігонуклеотид, що має довжину 8-80 зв'язаних нуклеозидів і має послідовність нуклеїнових основ, яка містить щонайменше 8 суміжних нуклеїнових основ із будь-якої з послідовностей нуклеїнових основ під SEQ ID NO: 3-1540. У певних варіантах здійснення сполука містить модифікований олігонуклеотид, що має довжину 14-80 зв'язаних нуклеозидів і має послідовність нуклеїнових основ, яка містить послідовність нуклеїнових основ під будь-яким із SEQ ID NO: 3-1540. У певних варіантах здійснення сполука містить модифікований олігонуклеотид, що складається з послідовності нуклеїнових основ під будь-яким із SEQ ID NO: 3-1540. У певних варіантах здійснення сполука містить модифікований олігонуклеотид, що має довжину 14-80 зв'язаних нуклеозидів, який має послідовність нуклеїнових основ, що містить будь-яку із SEQ ID NOs: 1016, 1528, 763, 1071, 1147, 1149, 1016, 955, 1195, та 353. У певних варіантах здійснення сполука містить модифікований олігонуклеотид, що має послідовність

нуклеїнових основ, яка складається з будь-якої із SEQ ID NOs: 1016, 1528, 763, 1071, 1147, 1149, 1016, 955, 1195, та 353. У будь-якому з вищезазначених варіантів здійснення модифікований олігонуклеотид може мати довжину 10-30 зв'язаних нуклеозидів. У певних варіантах здійснення сполука являє собою ISIS 863568, ISIS 863579, ISIS 863581, ISIS 863582, ISIS 863587, ISIS 863633, ISIS 863655, ISIS 863670, та ISIS 863681. У будь-якому з вищезазначених варіантів здійснення сполука може бути одонитковою або двонитковою. У будь-якому з вищезазначених варіантів здійснення сполука може являти собою антисенсову сполуку або олігомерну сполуку. У певних варіантах здійснення сполуку вводять індивідууму парентерально. У певних варіантах здійснення в результаті введення сполуки знижуються рівні холестерину LDL, знижуються рівні Lp(a), індукується активність рецепторів LDL (LDL-R) і регулюється гомеостаз холестерину LDL за допомогою рецепторів LDL.

У певних варіантах здійснення спосіб лікування, попередження або зменшення вираженості серцево-судинного захворювання включає введення індивідууму сполуки, що містить специфічний інгібітор PCSK9, завдяки чому забезпечується лікування, попередження або зменшення вираженості серцево-судинного захворювання. У певних варіантах здійснення серцево-судинного захворювання являє собою дисліпідемію або гіперхолестеринемію. У певних варіантах здійснення сполука містить антисенсову сполуку, що націлюється на PCSK9. У певних варіантах здійснення сполука містить олігонуклеотид, що націлюється на PCSK9. У певних варіантах здійснення сполука містить модифікований олігонуклеотид, що має довжину 8-80 зв'язаних нуклеозидів і має послідовність нуклеїнових основ, яка містить щонайменше 8 суміжних нуклеїнових основ із будь-якої з послідовностей нуклеїнових основ під SEQ ID NO: 3-1540. У певних варіантах здійснення сполука містить модифікований олігонуклеотид, що має довжину 14-80 зв'язаних нуклеозидів і має послідовність нуклеїнових основ, яка містить послідовність нуклеїнових основ під будь-яким із SEQ ID NO: 3-1540. У певних варіантах здійснення сполука містить модифікований олігонуклеотид, що складається з послідовності нуклеїнових основ під будь-яким із SEQ ID NO: 3-1540. У певних варіантах здійснення сполука містить модифікований олігонуклеотид, що має довжину 14-80 зв'язаних нуклеозидів, який має послідовність нуклеїнових основ, що містить будь-яку із SEQ ID NOs: 1016, 1528, 763, 1071, 1147, 1149, 1016, 955, 1195, та 353. У певних варіантах здійснення сполука містить модифікований олігонуклеотид, що має послідовність нуклеїнових основ, яка складається з будь-якої із SEQ ID NOs: 1016, 1528, 763, 1071, 1147, 1149, 1016, 955, 1195, та 353. У будь-якому з вищезазначених варіантів здійснення модифікований олігонуклеотид може мати довжину 10-30 зв'язаних нуклеозидів. У певних варіантах здійснення сполука являє собою ISIS 863568, ISIS 863579, ISIS 863581, ISIS 863582, ISIS 863587, ISIS 863633, ISIS 863655, ISIS 863670, та ISIS 863681. У будь-якому з вищезазначених варіантів здійснення сполука може бути одонитковою або двонитковою. У будь-якому з вищезазначених варіантів здійснення сполука може являти собою антисенсову сполуку або олігомерну сполуку. У певних варіантах здійснення сполуку вводять індивідууму парентерально. У певних варіантах здійснення у результаті введення сполуки знижуються рівні холестерину LDL. У певних варіантах здійснення у результаті введення сполуки знижуються рівні Lp(a). У певних варіантах здійснення у результаті введення сполуки індукується активність рецепторів LDL (LDL-R). У певних варіантах здійснення у результаті введення сполуки регулюється гомеостаз холестерину LDL за допомогою рецепторів LDL.

У певних варіантах здійснення спосіб пригнічення експресії PCSK9 в індивідуума, що має захворювання, асоційоване з PCSK9, або характеризується ризиком його виникнення, включає введення індивідууму сполуки, що містить специфічний інгібітор PCSK9, завдяки чому забезпечується пригнічення експресії PCSK9 в індивідуума. У певних варіантах здійснення у результаті введення сполуки пригнічується експресія PCSK9 у печінці. У певних варіантах здійснення захворювання являє собою серцево-судинне захворювання. У певних варіантах здійснення індивідуум має дисліпідемію або характеризується ризиком її виникнення. У певних варіантах здійснення індивідуум має гіперхолестеринемію або характеризується ризиком її виникнення. У певних варіантах здійснення індивідуум має змішану дисліпідемію або характеризується ризиком її виникнення. У певних варіантах здійснення сполука містить антисенсову сполуку, що націлюється на PCSK9. У певних варіантах здійснення сполука містить олігонуклеотид, що націлюється на PCSK9. У певних варіантах здійснення сполука містить модифікований олігонуклеотид, що має довжину 8-80 зв'язаних нуклеозидів і має послідовність нуклеїнових основ, яка містить щонайменше 8 суміжних нуклеїнових основ із будь-якої з послідовностей нуклеїнових основ під SEQ ID NO: 3-1540. У певних варіантах здійснення сполука містить модифікований олігонуклеотид, що має довжину 14-80 зв'язаних нуклеозидів і має послідовність нуклеїнових основ, яка містить послідовність нуклеїнових основ під будь-яким

із SEQ ID NO: 3-1540. У певних варіантах здійснення сполука містить модифікований олігонуклеотид, що складається з послідовності нуклеїнових основ під будь-яким із SEQ ID NO: 3-1540. У певних варіантах здійснення сполука містить модифікований олігонуклеотид, що має довжину 14-80 зв'язаних нуклеозидів, який має послідовність нуклеїнових основ, що містить
 5 будь-яку із SEQ ID NOs: 1016, 1528, 763, 1071, 1147, 1149, 1016, 955, 1195, та 353. У певних варіантах здійснення сполука містить модифікований олігонуклеотид, що має послідовність нуклеїнових основ, яка складається з будь-якої із of SEQ ID NOs: 1016, 1528, 763, 1071, 1147, 1149, 1016, 955, 1195, та 353. У будь-якому з вищезазначених варіантів здійснення модифікований олігонуклеотид може мати довжину 10-30 зв'язаних нуклеозидів. У певних
 10 варіантах здійснення сполука являє собою ISIS 863568, ISIS 863579, ISIS 863581, ISIS 863582, ISIS 863587, ISIS 863633, ISIS 863655, ISIS 863670 і ISIS 863681. У будь-якому з вищезазначених варіантів здійснення сполука може бути одонитковою або двонитковою. У будь-якому з вищезазначених варіантів здійснення сполука може являти собою антисенсову сполуку або олігомерну сполуку. У певних варіантах здійснення сполуку вводять індивідууму парентально. У певних варіантах здійснення у результаті введення сполуки знижуються рівні холестерину LDL. У певних варіантах здійснення у результаті введення сполуки знижуються рівні Lp(a). У певних варіантах здійснення у результаті введення сполуки індукується активність рецепторів LDL (LDL-R). У певних варіантах здійснення у результаті введення сполуки регулюється гомеостаз холестерину LDL за допомогою рецепторів LDL.

20 У певних варіантах здійснення спосіб пригнічення експресії PCSK9 у клітині включає приведення клітини в контакт із сполукою, що містить специфічний інгібітор PCSK9, завдяки чому забезпечується пригнічення експресії PCSK9 в клітині. У певних варіантах здійснення клітина являє собою гепатоцит. У певних варіантах здійснення клітина перебуває в печінці. У певних варіантах здійснення клітина перебуває в печінці індивідуума, який має серцево-судинне захворювання або характеризується ризиком його виникнення. У певних варіантах здійснення клітина перебуває в печінці індивідуума, який має дисліпідемію або характеризується ризиком її виникнення. У певних варіантах здійснення клітина перебуває в печінці індивідуума, який має змішану дисліпідемію або характеризується ризиком її виникнення. У певних варіантах здійснення клітина перебуває в печінці індивідуума, який має гіперхолестеринемію або
 30 характеризується ризиком її виникнення. У певних варіантах здійснення у результаті введення сполуки пригнічується експресія PCSK9 у печінці. У певних варіантах здійснення індивідуум має серцево-судинне захворювання або характеризується ризиком його виникнення. У певних варіантах здійснення індивідуум має дисліпідемію або характеризується ризиком її виникнення. У певних варіантах здійснення індивідуум має змішану дисліпідемію або характеризується ризиком її виникнення. У певних варіантах здійснення індивідуум має гіперхолестеринемію або характеризується ризиком її виникнення. У певних варіантах здійснення сполука містить антисенсову сполуку, що націлюється на PCSK9. У певних варіантах здійснення сполука містить олігонуклеотид, що націлюється на PCSK9. У певних варіантах здійснення сполука містить модифікований олігонуклеотид, що має довжину 8-80 зв'язаних нуклеозидів і має послідовність
 40 нуклеїнових основ, яка містить щонайменше 8 суміжних нуклеїнових основ із будь-якої з послідовностей нуклеїнових основ під SEQ ID NO: 3-1540. У певних варіантах здійснення сполука містить модифікований олігонуклеотид, що має довжину 14-80 зв'язаних нуклеозидів і має послідовність нуклеїнових основ, яка містить послідовність нуклеїнових основ під будь-яким із SEQ ID NO: 3-1540. У певних варіантах здійснення сполука містить модифікований олігонуклеотид, що складається з послідовності нуклеїнових основ під будь-яким із SEQ ID NO: 3-1540. У певних варіантах здійснення сполука містить модифікований олігонуклеотид, що має довжину 14-80 зв'язаних нуклеозидів, який має послідовність нуклеїнових основ, що містить
 45 будь-яку із SEQ ID NOs: 1016, 1528, 763, 1071, 1147, 1149, 1016, 955, 1195, та 353. У певних варіантах здійснення сполука містить модифікований олігонуклеотид, що має послідовність нуклеїнових основ, яка складається з будь-якої із SEQ ID NOs: 1016, 1528, 763, 1071, 1147, 1149, 1016, 955, 1195, та 353. У будь-якому з вищезазначених варіантів здійснення модифікований олігонуклеотид може мати довжину 10-30 зв'язаних нуклеозидів. У певних варіантах здійснення сполука являє собою ISIS 863568, ISIS 863579, ISIS 863581, ISIS 863582, ISIS 863587, ISIS 863633, ISIS 863655, ISIS 863670 і ISIS 863681. У будь-якому з
 50 вищезазначених варіантів здійснення сполука може бути одонитковою або двонитковою. У будь-якому з вищезазначених варіантів здійснення сполука може являти собою антисенсову сполуку або олігомерну сполуку.

55 У певних варіантах здійснення спосіб зниження або пригнічення рівнів холестерину LDL, зниження або пригнічення рівнів Lp(a), індукування активності рецепторів LDL (LDL-R) або регуляції гомеостазу холестерину LDL за допомогою рецепторів LDL у печінці індивідуума, що
 60

має захворювання, асоційоване з PCSK9, або характеризується ризиком його виникнення, включає введення індивідууму сполуки, що містить специфічний інгібітор PCSK9, завдяки чому забезпечується зниження або пригнічення рівнів холестерину LDL і Lp(a), індукування активності рецепторів LDL (LDL-R) і регуляція гомеостазу холестерину LDL за допомогою рецепторів LDL у печінці індивідуума. У певних варіантах здійснення індивідуум має серцево-судинне захворювання або характеризується ризиком його виникнення. У певних варіантах здійснення індивідуум має дисліпідемію або характеризується ризиком її виникнення. У певних варіантах здійснення індивідуум має змішану дисліпідемію або характеризується ризиком її виникнення. У певних варіантах здійснення індивідуум має гіперхолестеринемію або характеризується ризиком її виникнення. У певних варіантах здійснення сполука містить антисенсову сполуку, що націлюється на PCSK9. У певних варіантах здійснення сполука містить олігонуклеотид, що націлюється на PCSK9. У певних варіантах здійснення сполука містить модифікований олігонуклеотид, що має довжину 8-80 зв'язаних нуклеозидів і має послідовність нуклеїнових основ, яка містить щонайменше 8 суміжних нуклеїнових основ із будь-якої з послідовностей нуклеїнових основ під SEQ ID NO: 3-1540. У певних варіантах здійснення сполука містить модифікований олігонуклеотид, що має довжину 14-80 зв'язаних нуклеозидів і має послідовність нуклеїнових основ, яка містить послідовність нуклеїнових основ під будь-яким із SEQ ID NO: 3-1540. У певних варіантах здійснення сполука містить модифікований олігонуклеотид, що складається з послідовності нуклеїнових основ під будь-яким із SEQ ID NO: 3-1540. У певних варіантах здійснення сполука містить модифікований олігонуклеотид, що має довжину 14-80 зв'язаних нуклеозидів, який має послідовність нуклеїнових основ, що містить будь-яку із SEQ ID NOs: 1016, 1528, 763, 1071, 1147, 1149, 1016, 955, 1195, та 353. У певних варіантах здійснення сполука містить модифікований олігонуклеотид, що має послідовність нуклеїнових основ, яка складається з будь-якої із SEQ ID NOs: 1016, 1528, 763, 1071, 1147, 1149, 1016, 955, 1195, та 353. У будь-якому з вищезазначених варіантів здійснення модифікований олігонуклеотид може мати довжину 10-30 зв'язаних нуклеозидів. У певних варіантах здійснення сполука являє собою ISIS 863568, ISIS 863579, ISIS 863581, ISIS 863582, ISIS 863587, ISIS 863633, ISIS 863655, ISIS 863670, та ISIS 863681. У будь-якому з вищезазначених варіантів здійснення сполука може бути одонитковою або двонитковою. У будь-якому з вищезазначених варіантів здійснення сполука може являти собою антисенсову сполуку або олігомерну сполуку. У певних варіантах здійснення сполуку вводять індивідууму парентерально. У певних варіантах здійснення індивідуум ідентифікований як такий, що має захворювання, асоційоване з PCSK9, або характеризується ризиком його виникнення.

Певні варіанти здійснення охоплюють сполуку, що містить специфічний інгібітор PCSK9, для застосування в лікуванні захворювання, асоційованого з PCSK9. У певних варіантах здійснення захворювання являє собою серцево-судинне захворювання. У певних варіантах здійснення захворювання являє собою дисліпідемію. У певних варіантах здійснення захворювання являє собою змішану дисліпідемію. У певних варіантах здійснення захворювання являє собою гіперхолестеринемію. У певних варіантах здійснення сполука містить антисенсову сполуку, що націлюється на PCSK9. У певних варіантах здійснення сполука містить олігонуклеотид, що націлюється на PCSK9. У певних варіантах здійснення сполука містить модифікований олігонуклеотид, що має довжину 8-80 зв'язаних нуклеозидів і має послідовність нуклеїнових основ, яка містить щонайменше 8 суміжних нуклеїнових основ із будь-якої з послідовностей нуклеїнових основ під SEQ ID NO: 3-1540. У певних варіантах здійснення сполука містить модифікований олігонуклеотид, що має довжину 14-80 зв'язаних нуклеозидів і має послідовність нуклеїнових основ, яка містить послідовність нуклеїнових основ під будь-яким із SEQ ID NO: 3-1540. У певних варіантах здійснення сполука містить модифікований олігонуклеотид, що складається з послідовності нуклеїнових основ під будь-яким із SEQ ID NO: 3-1540. У певних варіантах здійснення сполука містить модифікований олігонуклеотид, що має довжину 14-80 зв'язаних нуклеозидів, який має послідовність нуклеїнових основ, що містить будь-яку із SEQ ID NOs: 1016, 1528, 763, 1071, 1147, 1149, 1016, 955, 1195, та 353. У певних варіантах здійснення сполука містить модифікований олігонуклеотид, що має послідовність нуклеїнових основ, яка складається з будь-якої із SEQ ID NOs: 1016, 1528, 763, 1071, 1147, 1149, 1016, 955, 1195, та 353. У будь-якому з вищезазначених варіантів здійснення модифікований олігонуклеотид може мати довжину 10-30 зв'язаних нуклеозидів. У певних варіантах здійснення сполука являє собою ISIS 863568, ISIS 863579, ISIS 863581, ISIS 863582, ISIS 863587, ISIS 863633, ISIS 863655, ISIS 863670, та ISIS 863681. У будь-якому з вищезазначених варіантів здійснення сполука може бути одонитковою або двонитковою. У будь-якому з вищезазначених варіантів здійснення сполука може являти собою антисенсову сполуку або олігомерну сполуку. У певних варіантах здійснення сполуку вводять індивідууму парентерально.

Певні варіанти здійснення охоплюють сполуку, що містить специфічний інгібітор PCSK9, для застосування в зниженні або пригніченні рівня холестерину LDL, зниженні або пригніченні рівнів Lp(a), індукуванні активності рецепторів LDL (LDL-R) і регуляції гомеостазу холестерину LDL за допомогою рецепторів LDL в індивідумі, що має серцево-судинне захворювання або характеризується ризиком його виникнення. У певних варіантах здійснення серцево-судинне захворювання являє собою дисліпідемію або гіперхолестеринемію. У певних варіантах здійснення сполука містить антисенсову сполуку, що націлюється на PCSK9. У певних варіантах здійснення сполука містить олігонуклеотид, що націлюється на PCSK9. У певних варіантах здійснення сполука містить модифікований олігонуклеотид, що має довжину 8-80 зв'язаних нуклеозидів і має послідовність нуклеїнових основ, яка містить щонайменше 8 суміжних нуклеїнових основ із будь-якої з послідовностей нуклеїнових основ під SEQ ID NO: 3-1540. У певних варіантах здійснення сполука містить модифікований олігонуклеотид, що має довжину 14-80 зв'язаних нуклеозидів і має послідовність нуклеїнових основ, яка містить послідовність нуклеїнових основ під будь-яким із SEQ ID NO: 3-1540. У певних варіантах здійснення сполука містить модифікований олігонуклеотид, що складається з послідовності нуклеїнових основ під будь-яким із SEQ ID NO: 3-1540. У певних варіантах здійснення сполука містить модифікований олігонуклеотид, що має довжину 14-80 зв'язаних нуклеозидів, який має послідовність нуклеїнових основ, що містить будь-яку із SEQ ID NOs: 1016, 1528, 763, 1071, 1147, 1149, 1016, 955, 1195, та 353. У певних варіантах здійснення сполука містить модифікований олігонуклеотид, що має послідовність нуклеїнових основ, яка складається з будь-якої із SEQ ID NOs: 1016, 1528, 763, 1071, 1147, 1149, 1016, 955, 1195, та 353. У будь-якому з вищезазначених варіантів здійснення модифікований олігонуклеотид може мати довжину 10-30 зв'язаних нуклеозидів. У певних варіантах здійснення сполука являє собою ISIS 863568, ISIS 863579, ISIS 863581, ISIS 863582, ISIS 863587, ISIS 863633, ISIS 863655, ISIS 863670, та ISIS 863681. У будь-якому з вищезазначених варіантів здійснення сполука може бути одонитковою або двонитковою. У будь-якому з вищезазначених варіантів здійснення сполука може являти собою антисенсову сполуку або олігомерну сполуку.

Певні варіанти здійснення охоплюють застосування сполуки, що містить специфічний інгібітор PCSK9, для виробництва або одержання лікарського препарату, призначеного для лікування захворювання, асоційованого з PCSK9. Певні варіанти здійснення охоплюють застосування сполуки, що містить специфічний інгібітор PCSK9, для одержання лікарського препарату, призначеного для лікування захворювання, асоційованого з PCSK9. У певних варіантах здійснення захворювання являє собою серцево-судинне захворювання. У певних варіантах здійснення захворювання являє собою дисліпідемію. У певних варіантах здійснення захворювання являє собою змішану дисліпідемію. У певних варіантах здійснення захворювання являє собою гіперхолестеринемію. У певних варіантах здійснення сполука містить антисенсову сполуку, що націлюється на PCSK9. У певних варіантах здійснення сполука містить олігонуклеотид, що націлюється на PCSK9. У певних варіантах здійснення сполука містить модифікований олігонуклеотид, що має довжину 8-80 зв'язаних нуклеозидів і має послідовність нуклеїнових основ, яка містить щонайменше 8 суміжних нуклеїнових основ із будь-якої з послідовностей нуклеїнових основ під SEQ ID NO: 3-1540. У певних варіантах здійснення сполука містить модифікований олігонуклеотид, що має довжину 14-80 зв'язаних нуклеозидів і має послідовність нуклеїнових основ, яка містить послідовність нуклеїнових основ під будь-яким із SEQ ID NO: 3-1540. У певних варіантах здійснення сполука містить модифікований олігонуклеотид, що складається з послідовності нуклеїнових основ під будь-яким із SEQ ID NO: 3-1540. У певних варіантах здійснення сполука містить модифікований олігонуклеотид, що має довжину 14-80 зв'язаних нуклеозидів, який має послідовність нуклеїнових основ, що містить будь-яку із SEQ ID NOs: 1016, 1528, 763, 1071, 1147, 1149, 1016, 955, 1195, та 353. У певних варіантах здійснення сполука містить модифікований олігонуклеотид, що має послідовність нуклеїнових основ, яка складається з будь-якої із SEQ ID NOs: 1016, 1528, 763, 1071, 1147, 1149, 1016, 955, 1195, та 353. У будь-якому з вищезазначених варіантів здійснення модифікований олігонуклеотид може мати довжину 10-30 зв'язаних нуклеозидів. У певних варіантах здійснення сполука являє собою ISIS 863568, ISIS 863579, ISIS 863581, ISIS 863582, ISIS 863587, ISIS 863633, ISIS 863655, ISIS 863670, та ISIS 863681. У будь-якому з вищезазначених варіантів здійснення сполука може бути одонитковою або двонитковою. У будь-якому з вищезазначених варіантів здійснення сполука може являти собою антисенсову сполуку або олігомерну сполуку.

Певні варіанти здійснення охоплюють застосування сполуки, що містить специфічний інгібітор PCSK9, для виробництва або одержання лікарського препарату, призначеного для зниження або пригнічення рівнів холестерину LDL, зниження або пригнічення рівнів Lp(a),

індукування активності рецепторів LDL (LDL-R) і регуляції гомеостазу холестерину LDL за допомогою рецепторів LDL в індивідуума, що має серцево-судинне захворювання або характеризується ризиком його виникнення. У певних варіантах здійснення серцево-судинне захворювання являє собою дисліпідемію або гіперхолестеринемію. Певні варіанти здійснення охоплюють застосування сполуки, що містить специфічний інгібітор PCSK9, для одержання лікарського препарату, призначеного для зниження або пригнічення рівнів холестерину LDL, зниження або пригнічення рівнів Lp(a), індукування активності рецепторів LDL (LDL-R) і регуляції гомеостазу холестерину LDL за допомогою рецепторів LDL в індивідуума, що має серцево-судинне захворювання або характеризується ризиком його виникнення. У певних варіантах здійснення серцево-судинне захворювання являє собою дисліпідемію або гіперхолестеринемію. У певних варіантах здійснення сполука містить антисенсову сполуку, що націлюється на PCSK9. У певних варіантах здійснення сполука містить олігонуклеотид, що націлюється на PCSK9. У певних варіантах здійснення сполука містить модифікований олігонуклеотид, що має довжину 8-80 зв'язаних нуклеозидів і має послідовність нуклеїнових основ, яка містить щонайменше 8 суміжних нуклеїнових основ із будь-якої з послідовностей нуклеїнових основ під SEQ ID NO: 3-1540. У певних варіантах здійснення сполука містить модифікований олігонуклеотид, що має довжину 14-80 зв'язаних нуклеозидів і має послідовність нуклеїнових основ, яка містить послідовність нуклеїнових основ під будь-яким із SEQ ID NO: 3-1540. У певних варіантах здійснення сполука містить модифікований олігонуклеотид, що складається з послідовності нуклеїнових основ під будь-яким із SEQ ID NO: 3-1540. У певних варіантах здійснення сполука містить модифікований олігонуклеотид, що має довжину 14-80 зв'язаних нуклеозидів, який має послідовність нуклеїнових основ, що містить будь-яку із SEQ ID NOs: 1016, 1528, 763, 1071, 1147, 1149, 1016, 955, 1195, та 353. У певних варіантах здійснення сполука містить модифікований олігонуклеотид, що має послідовність нуклеїнових основ, яка складається з будь-якої із SEQ ID NOs: 1016, 1528, 763, 1071, 1147, 1149, 1016, 955, 1195, та 353. У будь-якому з вищезазначених варіантів здійснення модифікований олігонуклеотид може мати довжину 10-30 зв'язаних нуклеозидів. У певних варіантах здійснення сполука являє собою ISIS 863568, ISIS 863579, ISIS 863581, ISIS 863582, ISIS 863587, ISIS 863633, ISIS 863655, ISIS 863670, та ISIS 863681. У будь-якому з вищезазначених варіантів здійснення сполука може бути одонитковою або двонитковою. У будь-якому з вищезазначених варіантів здійснення сполука може являти собою антисенсову сполуку або олігомерну сполуку.

У будь-якому з вищезазначених способів або шляхів застосування сполука може націлюватися на PCSK9. У певних варіантах здійснення сполука містить модифікований олігонуклеотид, наприклад, модифікований олігонуклеотид, що має довжину 8-80 зв'язаних нуклеозидів, що має довжину 10-30 зв'язаних нуклеозидів, що має довжину 12-30 зв'язаних нуклеозидів або що має довжину 20 зв'язаних нуклеозидів, або складається з нього. У певних варіантах здійснення модифікований олігонуклеотид є на щонайменше 80 %, 85 %, 90 %, 95 % або 100 % комплементарним будь-якій із послідовностей нуклеїнових основ, згаданих під SEQ ID NO: 1, 2, 1545-1550. У певних варіантах здійснення модифікований олігонуклеотид містить щонайменше один модифікований міжнуклеозидний зв'язок, щонайменше один модифікований цукор і/або щонайменше одну модифіковану нуклеїнову основу. У певних варіантах здійснення модифікований міжнуклеозидний зв'язок являє собою фосфотіоатний міжнуклеозидний зв'язок, модифікований цукор являє собою біциклічний цукор або 2'-О-метоксиетил, а модифікована нуклеїнова основа являє собою 5-метилцитозин. У певних варіантах здійснення модифікований олігонуклеотид містить геп-сегмент, що складається зі зв'язаних дезоксинуклеозидів; 5'-кінцевий фланговий сегмент, що складається зі зв'язаних нуклеозидів; і 3'-кінцевий фланговий сегмент, що складається зі зв'язаних нуклеозидів, де геп-сегмент розташований безпосередньо біля 5'-кінцевого флангового сегмента й 3'-кінцевого флангового сегмента й між ними, і де кожний нуклеозид кожного флангового сегмента містить модифікований цукор.

У будь-якому з вищезазначених варіантів здійснення модифікований олігонуклеотид має довжину 12-30, 15-30, 15-25, 15-24, 16-24, 17-24, 18-24, 19-24, 20-24, 19-22, 20-22, 16-20, або 17, або 20 зв'язаних нуклеозидів. У певних варіантах здійснення модифікований олігонуклеотид є на щонайменше 80 %, 85 %, 90 %, 95 % або 100 % комплементарним будь-якій із послідовностей нуклеїнових основ, згаданих під SEQ ID NO: 1, 2, 1545-1550. У певних варіантах здійснення модифікований олігонуклеотид містить щонайменше один модифікований міжнуклеозидний зв'язок, щонайменше один модифікований цукор і/або щонайменше одну модифіковану нуклеїнову основу. У певних варіантах здійснення модифікований міжнуклеозидний зв'язок являє собою фосфотіоатний міжнуклеозидний зв'язок, модифікований цукор являє собою біциклічний цукор або 2'-О-метоксиетил, а модифікована нуклеїнова основа являє собою 5-метилцитозин. У певних варіантах здійснення модифікований олігонуклеотид

містить геп-сегмент, що складається зі зв'язаних 2'-дезоксинуклеозидів; 5'-кінцевий фланговий сегмент, що складається зі зв'язаних нуклеозидів; і 3'-кінцевий фланговий сегмент, що складається зі зв'язаних нуклеозидів, де геп-сегмент розташований безпосередньо біля 5'-кінцевого флангового сегмента й 3'-кінцевого флангового сегмента й між ними, і де кожний нуклеозид кожного флангового сегмента містить модифікований цукор.

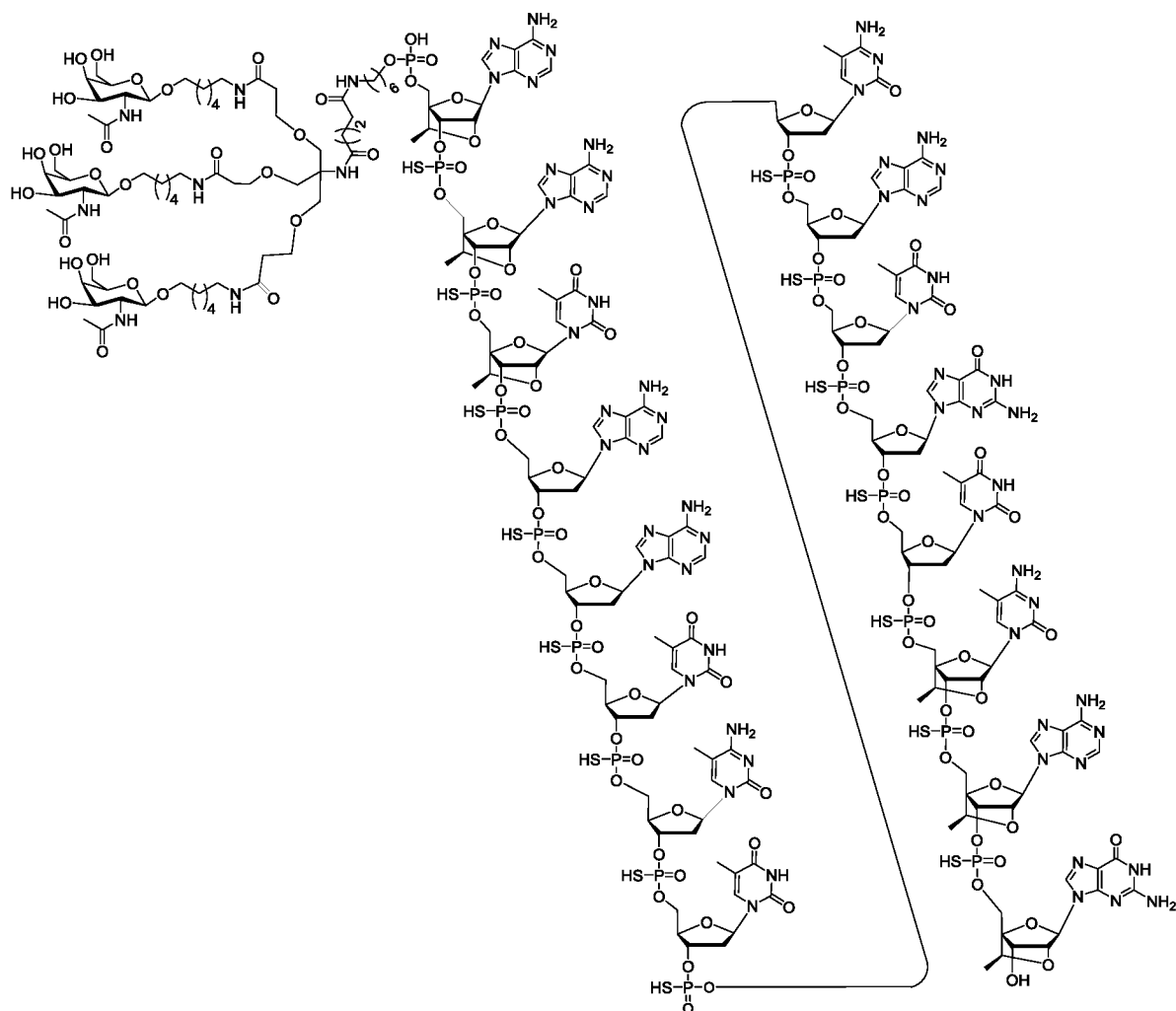
У будь-якому з вищезазначених способів або шляхів застосування сполука містить модифікований олігонуклеотид, що має довжину 14-30 зв'язаних нуклеозидів і має послідовність нуклеїнових основ, що містить будь-яку із SEQ ID NO: 3-1540, або складається з нього, де модифікований олігонуклеотид містить:

геп-сегмент, що складається зі зв'язаних 2'-дезоксинуклеозидів;
5'-кінцевий фланговий сегмент, що складається зі зв'язаних нуклеозидів; і
3'-кінцевий фланговий сегмент, що складається зі зв'язаних нуклеозидів;
де геп-сегмент розташований між 5'-кінцевим фланговим сегментом і 3'-кінцевим фланговим сегментом, і де кожний нуклеозид кожного флангового сегмента містить модифікований цукор.

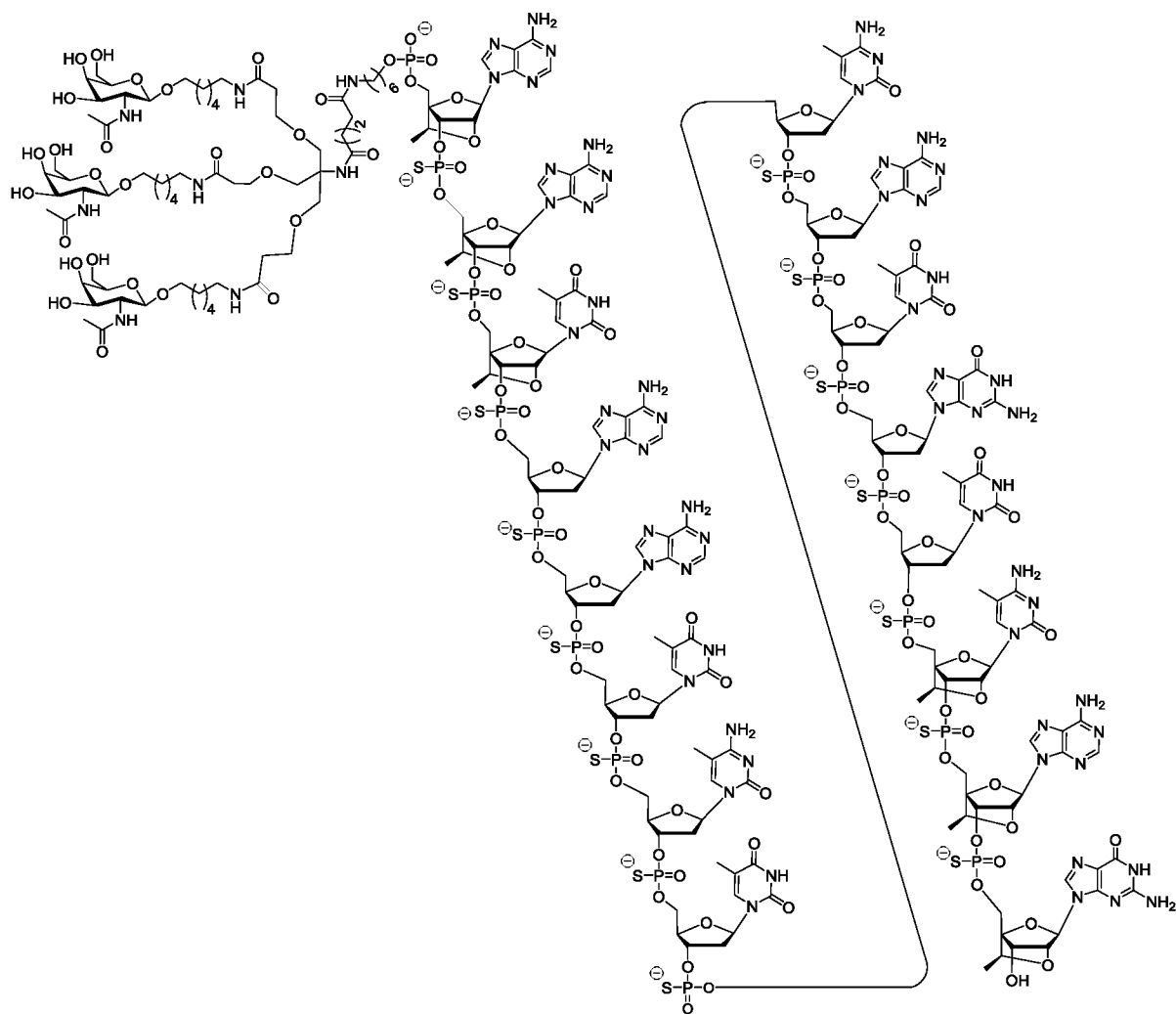
У будь-якому з вищезазначених способів або шляхів застосування сполука містить модифікований олігонуклеотид, що має довжину 16-80 зв'язаних нуклеїнових основ, або складається з нього, який має послідовність нуклеїнових основ, що містить послідовність, згадану під будь-яким із SEQ ID NOs: 1016, 1528, 763, 1071, 1147, 1149, 1016, 955, 1195, та 353,, або складається з неї, де модифікований олігонуклеотид містить:

геп-сегмент, що складається з десяти зв'язаних дезоксинуклеозидів;
5'-кінцевий фланговий сегмент, що складається з трьох зв'язаних нуклеозидів; і
3'-кінцевий фланговий сегмент, що складається з трьох зв'язаних нуклеозидів;
де геп-сегмент розташований між 5'-кінцевим фланговим сегментом і 3'-кінцевим фланговим сегментом, де кожний нуклеозид кожного флангового сегмента містить cEt-цукор; де кожний міжнуклеозидний зв'язок являє собою фосфотіоатний зв'язок; де кожний цитозин являє собою 5-метилцитозин. У певних варіантах здійснення модифікований олігонуклеотид має довжину 16-80 зв'язаних нуклеозидів. У певних варіантах здійснення модифікований олігонуклеотид має довжину 16-30 зв'язаних нуклеозидів.

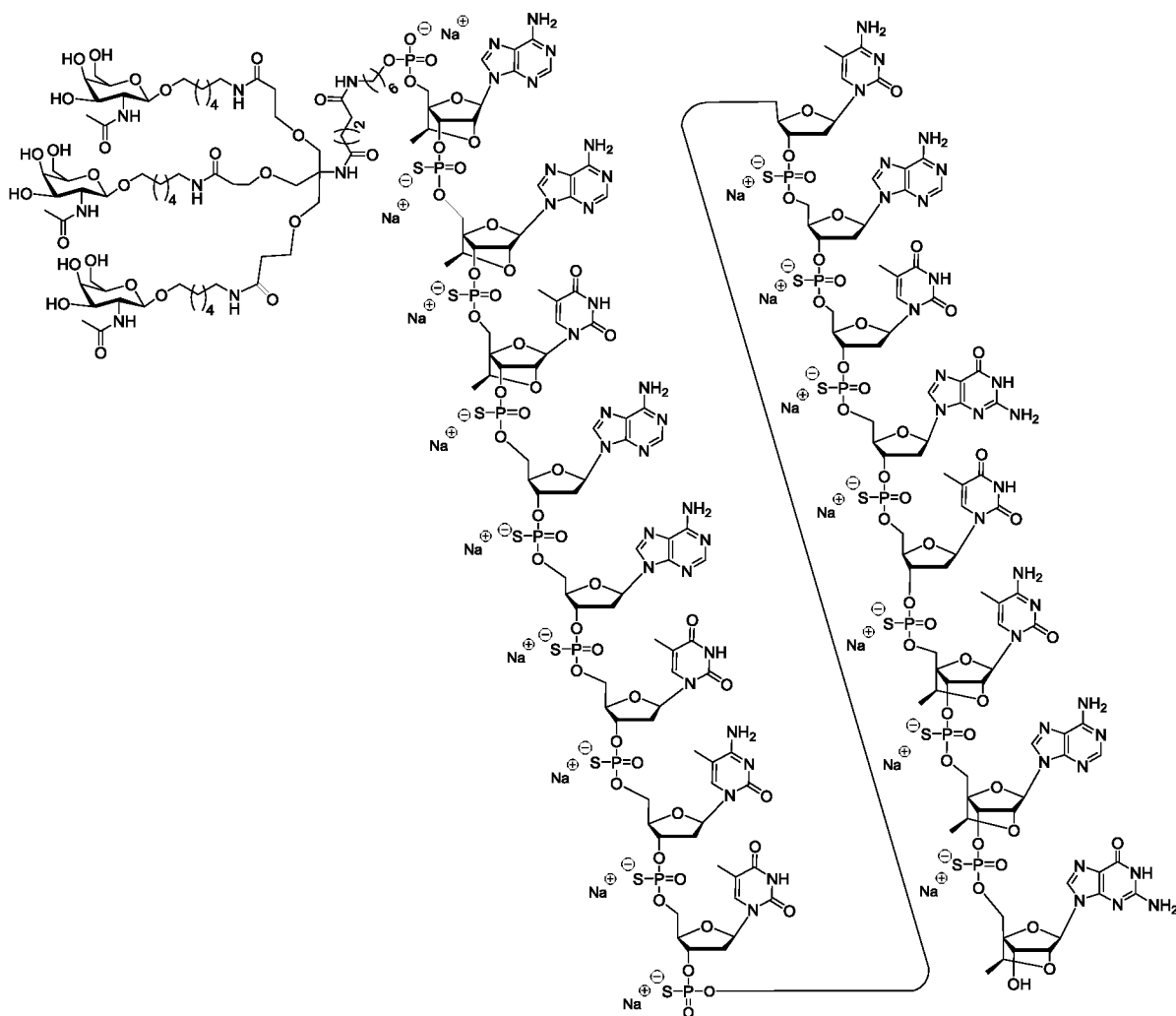
У будь-якому з вищезазначених способів або шляхів застосування сполука містить ISIS 863633 або її сіль або складається з них, які мають наступну хімічну структуру:



У будь-якому з вищезазначених способів або шляхів застосування сполука містить ISIS 863633 або її сіль або складається з них, які мають наступну хімічну структуру:



У будь-якому з вищезазначених способів або шляхів застосування сполука містить натрієву сіль ISIS 863633 або складається з неї, яка має наступну хімічну структуру:



У будь-якому з вищезазначених способів або шляхів застосування сполуку можна вводити парентерально. Наприклад, у певних варіантах здійснення сполуку можна вводити за допомогою ін'єкції або інфузії. Парентеральне введення включає підшкірне введення, внутрішньовенне введення, внутрішньом'язове введення, внутрішньоартеріальне введення, внутрішньоочеревинне введення або внутрішньочерепне введення, наприклад, інтратекальне або інтрацеребровентрикулярне введення.

Деякі сполуки

У певних варіантах здійснення сполуки, описані в даному документі, можуть являти собою антисенсові сполуки. У певних варіантах здійснення антисенсова сполука містить олігомерну сполуку або складається з неї. У певних варіантах здійснення олігомерна сполука містить модифікований олігонуклеотид. У певних варіантах здійснення модифікований олігонуклеотид має послідовність нуклеїнових основ, комплементарну послідовності нуклеїнової кислоти-мішені.

У певних варіантах здійснення сполука, описана в даному документі, містить модифікований олігонуклеотид або складається з нього. У певних варіантах здійснення модифікований олігонуклеотид має послідовність нуклеїнових основ, комплементарну послідовності нуклеїнової кислоти-мішені.

У певних варіантах здійснення сполука або антисенсова сполука є одонитковою. Така одониткова сполука або антисенсова сполука містить олігомерну сполуку або складається з неї. У певних варіантах здійснення така олігомерна сполука містить олігонуклеотид і необов'язково кон'юговану групу або складається з них. У певних варіантах здійснення олігонуклеотид являє собою антисенсовий олігонуклеотид. У певних варіантах здійснення олігонуклеотид є модифікованим. У певних варіантах здійснення олігонуклеотид одониткової антисенсової сполуки або олігомерної сполуки містить самокомплементарну послідовність нуклеїнових основ.

У певних варіантах здійснення сполуки є двонитковими. Такі двониткові сполуки містять перший модифікований олігонуклеотид, що має ділянку, комплементарну нуклеїновій кислоті-мішені, і другий модифікований олігонуклеотид, що має ділянку, комплементарну першому модифікованому олігонуклеотиду. У певних варіантах здійснення модифікований олігонуклеотид являє собою РНК-олігонуклеотид. У таких варіантах здійснення тимінова нуклеїнова основа в модифікованому олігонуклеотиді заміщена урациловою нуклеїновою основою. У певних варіантах здійснення сполука містить кон'юговану групу. У певних варіантах здійснення один із модифікованих олігонуклеотидів є кон'югованим. У певних варіантах здійснення обидва модифікованих олігонуклеотиди є кон'югованими. У певних варіантах здійснення перший модифікований олігонуклеотид є кон'югованим. У певних варіантах здійснення другий модифікований олігонуклеотид є кон'югованим. У певних варіантах здійснення перший модифікований олігонуклеотид має довжину 12-30 зв'язаних нуклеозидів, а другий модифікований олігонуклеотид має довжину 12-30 зв'язаних нуклеозидів. У певних варіантах здійснення один із модифікованих олігонуклеотидів має послідовність нуклеїнових основ, що містить щонайменше 8 суміжних нуклеїнових основ із будь-якої із SEQ ID NO: 3-1540.

У певних варіантах здійснення антисенсові сполуки є двонитковими. Такі двониткові антисенсові сполуки містять першу олігомерну сполуку, що має ділянку, комплементарну нуклеїновій кислоті-мішені, і другу олігомерну сполуку, що має ділянку, комплементарну першій олігомерній сполуці. Перша олігомерна сполука таких двониткових антисенсових сполук, як правило, містить модифікований олігонуклеотид і необов'язково кон'юговану групу або складається з них. Олігонуклеотид другої олігомерної сполуки такої двониткової антисенсової сполуки може бути модифікованим або немодифікованим. Кожна з олігомерних сполук двониткової антисенсової сполуки або обидві з них можуть містити кон'юговану групу. Олігомерні сполуки двониткових антисенсових сполук можуть містити некомплементарні нуклеозиди кінців, що виступають.

Приклади одониткових і двониткових сполук включають без обмеження олігонуклеотиди, siRNA, олігонуклеотиди, що націлюються на microRNA, та одониткові сполуки для RNAi, такі як малі шпилькові РНК (shRNA), одониткові siRNA (ssRNA) і міметики microRNA.

У певних варіантах здійснення сполука, описана у даному документі, має послідовність нуклеїнових основ, яка, коли є записаною в напрямку 5'-3', містить послідовність, зворотно комплементарну сегменту-мішені нуклеїнової кислоти-мішені, на яку вона націлюється.

У певних варіантах здійснення сполука, описана в даному документі, містить олігонуклеотид, що має довжину 10-30 зв'язаних субодиноць. У певних варіантах здійснення сполука, описана в даному документі, містить олігонуклеотид, що має довжину 12-30 зв'язаних субодиноць. У певних варіантах здійснення сполука, описана в даному документі, містить олігонуклеотид, що має довжину 12-22 зв'язані субодиноці. У певних варіантах здійснення сполука, описана в даному документі, містить олігонуклеотид, що має довжину 14-30 зв'язаних субодиноць. У певних варіантах здійснення сполука, описана в даному документі, містить олігонуклеотид, що має довжину 14-20 зв'язаних субодиноць. У певних варіантах здійснення сполука, описана в даному документі, містить олігонуклеотид, що має довжину 15-30 зв'язаних субодиноць. У певних варіантах здійснення сполука, описана в даному документі, містить олігонуклеотид, що має довжину 15-20 зв'язаних субодиноць. У певних варіантах здійснення сполука, описана в даному документі, містить олігонуклеотид, що має довжину 16-30 зв'язаних субодиноць. У певних варіантах здійснення сполука, описана в даному документі, містить олігонуклеотид, що має довжину 16-20 зв'язаних субодиноць. У певних варіантах здійснення сполука, описана в даному документі, містить олігонуклеотид, що має довжину 17-30 зв'язаних субодиноць. У певних варіантах здійснення сполука, описана в даному документі, містить олігонуклеотид, що має довжину 17-20 зв'язаних субодиноць. У певних варіантах здійснення сполука, описана в даному документі, містить олігонуклеотид, що має довжину 18-30 зв'язаних субодиноць. У певних варіантах здійснення сполука, описана в даному документі, містить олігонуклеотид, що має довжину 18-21 зв'язана субодиноця. У певних варіантах здійснення сполука, описана в даному документі, містить олігонуклеотид, що має довжину 18-20 зв'язаних субодиноць. У певних варіантах здійснення сполука, описана в даному документі, містить олігонуклеотид, що має довжину 20-30 зв'язаних субодиноць. Інакше кажучи, такі олігонуклеотиди мають довжину 12-30 зв'язаних субодиноць, 14-30 зв'язаних субодиноць, 14-20 субодиноць, 15-30 субодиноць, 15-20 субодиноць, 16-30 субодиноць, 16-20 субодиноць, 17-30 субодиноць, 17-20 субодиноць, 18-30 субодиноць, 18-20 субодиноць, 18-21 субодиноця, 20-30 субодиноць або 12-22 зв'язані субодиноці відповідно. У певних варіантах здійснення сполука, описана в даному документі, містить олігонуклеотид, що має довжину 14 зв'язаних субодиноць. У певних варіантах здійснення сполука, описана в даному документі, містить олігонуклеотид, що

має довжину 16 зв'язаних субодиноць. У певних варіантах здійснення сполука, описана в даному документі, містить олігонуклеотид, що має довжину 17 зв'язаних субодиноць. У певних варіантах здійснення сполука, описана в даному документі, містить олігонуклеотид, що має довжину 18 зв'язаних субодиноць. У певних варіантах здійснення сполука, описана в даному документі, містить олігонуклеотид, що має довжину 19 зв'язаних субодиноць. У певних варіантах здійснення сполука, описана в даному документі, містить олігонуклеотид, що має довжину 20 зв'язаних субодиноць. В інших варіантах здійснення сполука, описана в даному документі, містить олігонуклеотид із 8-80, 12-50, 13-30, 13-50, 14-30, 14-50, 15-30, 15-50, 16-30, 16-50, 17-30, 17-50, 18-22, 18-24, 18-30, 18-50, 19-22, 19-30, 19-50 або 20-30 зв'язаних субодиноць. У певних подібних варіантах здійснення сполука, описана в даному документі, містить олігонуклеотид, що має довжину 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, або 80 зв'язаних субодиноць або довжину в діапазоні, обмеженому будь-якими двома з вищенаведених значень. У певних варіантах здійснення зв'язані субодиноці являють собою нуклеотиди, нуклеозиди або нуклеїнові основи.

У певних варіантах здійснення сполука може додатково містити додаткові компоненти або елементи, такі як кон'югована група, які приєднані до олігонуклеотиду. У певних варіантах здійснення такі сполуки являють собою антисенсові сполуки. У певних варіантах здійснення такі сполуки являють собою олігомерні сполуки. У варіантах здійснення, у яких кон'югована група містить нуклеозид (тобто нуклеозид, який зв'язує кон'юговану групу з олігонуклеотидом), нуклеозид кон'югованої групи не враховується в довжині олігонуклеотиду.

У певних варіантах здійснення сполуки можуть бути вкороченими або усіченими. Наприклад, одна субодиноця може бути вилучена з 5'-кінця (5'-кінцеве усікання) або альтернативно з 3'-кінця (3'-кінцеве усікання). В укороченій або усіченій сполуки, що націлюється на нуклеїнову кислоту PCSK9, можуть бути вилучені дві субодиноці з 5'-кінця або альтернативно можуть бути вилучені дві субодиноці з 3'-кінця сполуки. Альтернативно видалені нуклеозиди можуть бути розподілені у всій сполуці.

За наявності в подовженій сполуці однієї додаткової субодиноці додаткова субодиноця може бути розташована на 5'- або 3'-кінці сполуки. За наявності двох або більше додаткових субодиноць додані субодиноці можуть прилягати одна до одної, наприклад, у сполуці, що має дві субодиноці, додані на 5'-кінці (5'-кінцеве додавання) або альтернативно на 3'-кінці (3'-кінцеве додавання) сполуки. Альтернативно додані субодиноці можуть бути розподілені у всій сполуці.

Можна збільшити або зменшити довжину сполуки, такої як олігонуклеотид, і/або ввести незбіжні основи без усунення активності (Woolf et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1992, 89:7305-7309; Gautschi et al. J. Natl. Cancer Inst. March 2001, 93:463-471; Maher and Dolnick Nuc. Acid. Res. 1998, 16:3341-3358). Однак, здавалося б, невеликі зміни в послідовності, хімічних структурах і мотивах олігонуклеотиду можуть сильно вплинути на одну або декілька з багатьох властивостей, необхідних для клінічного дослідження (Seth et al. J. Med. Chem. 2009, 52, 10; Egli et al. J. Am. Chem. Soc. 2011, 133, 16642).

У певних варіантах здійснення сполуки, описані в даному документі, являють собою сполуки на основі інтерферувальної РНК (для RNAi), які включають у себе сполуки на основі двониткової РНК (що також називаються короткими інтерферувальними РНК або siRNA) і сполуки на основі одониткової RNAi (або ssRNA). Такі сполуки здійснюють свою функцію щонайменше частково за допомогою сигнального шляху RISC із руйнуванням і/або секвестрацією нуклеїнової кислоти-мішені (отже, включають у себе сполуки на основі microRNA/міметиків microRNA). Мається на увазі, що використовуваний у даному документі термін "siRNA" еквівалентний іншим термінам, використовуваним для опису молекул нуклеїнової кислоти, які здатні опосередковувати RNAi, специфічну щодо послідовності, наприклад, короткій інтерферувальній РНК (siRNA), двонитковій РНК (dsRNA), microRNA (miRNA), короткій шпильковій РНК (shRNA), короткому інтерферувальному олігонуклеотиду, короткій інтерферувальній нуклеїновій кислоті, короткому інтерферувальному модифікованому олігонуклеотиду, хімічно модифікованій siRNA, РНК для посттранскрипційного сайленсингу генів (ptgsRNA) й іншим. Крім того, мається на увазі, що використовуваний у даному документі термін "RNAi" еквівалентний іншим термінам, використовуваним для опису РНК-інтерференції, специфічної щодо послідовності, таким як посттранскрипційний сайленсинг генів, пригнічення трансляції або епігенетичні механізми.

У певних варіантах здійснення сполука, описана в даному документі, може містити будь-яку з описаних у даному документі олігонуклеотидних послідовностей, що націлюються на PCSK9. У певних варіантах здійснення сполука може бути двонитковою. У певних варіантах здійснення

сполука містить першу нитку, що містить фрагмент із щонайменше 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, або 20 суміжних нуклеїнових основ із будь-якої із SEQ ID NO: 3-1540, і другу нитку. У певних варіантах здійснення сполука містить першу нитку, що містить послідовність нуклеїнових основ під будь-яким із SEQ ID NO: 3-1540, і другу нитку. У певних варіантах здійснення сполука містить рибонуклеотиди, при цьому перша нитка містить урацил (U) замість тиміну (T) у будь-якій із SEQ ID NO: 3-1540. У певних варіантах здійснення сполука містить (i) першу нитку, що містить послідовність нуклеїнових основ, комплементарну сайту в PCSK9, на який націлюється будь-яка із SEQ ID NO: 3-1540, і (ii) другу нитку. У певних варіантах здійснення сполука містить один або декілька модифікованих нуклеотидів, у яких у 2'-положенні в цукрі міститься галоген (такий як група фтору; 2'-F) або міститься алкоксигрупа (така як метоксигрупа; 2'-OMe). У певних варіантах здійснення сполука містить щонайменше одну 2'-F-модифікацію цукру та щонайменше одну 2'-OMe-модифікацію цукру. У певних варіантах здійснення щонайменше одна 2'-F-модифікація цукру й щонайменше одна 2'-OMe-модифікація цукру розташовані в порядку, що чергується, протягом щонайменше 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, або 20 суміжних нуклеїнових основ уздовж нитки сполуки на основі dsRNA. У певних варіантах здійснення сполука містить між суміжними нуклеотидами один або декілька зв'язків, відмінних від фосфодіестерного зв'язку, що зустрічається в природі. Приклади таких зв'язків включають фосфорамідні, фосфотіоатні й фосфодитіоатні зв'язки. Сполуки також можуть являти собою хімічно модифіковані молекули нуклеїнових кислот, як розкрито в патенті США № 6673661. В інших варіантах здійснення сполука містить одну або дві кеповані нитки, як розкрито, наприклад, у WO 00/63364, поданий 19 квітня 2000 р.

У певних варіантах здійснення перша нитка сполуки являє собою напрямну нитку siRNA, а друга нитка сполуки являє собою супровідну нитку siRNA. У певних варіантах здійснення друга нитка сполуки комплементарна першій нитці. У певних варіантах здійснення кожна нитка сполуки має довжину 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, або 23 зв'язаних нуклеозидів. У певних варіантах здійснення перша або друга нитка сполуки може містити кон'юговану групу.

У певних варіантах здійснення сполука, описана в даному документі, може містити будь-яку з описаних у даному документі олігонуклеотидних послідовностей, що націлюються на PCSK9. У певних варіантах здійснення сполука є одонитковою. У певних варіантах здійснення така сполука являє собою одониткову сполуку для RNAi (ssRNAi). У певних варіантах здійснення сполука містить фрагмент із щонайменше 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, або 20 суміжних нуклеїнових основ із будь-якої із SEQ ID NO: 3-1540. У певних варіантах здійснення сполука містить послідовність нуклеїнових основ під будь-яким із SEQ ID NO: 3-1540. У певних варіантах здійснення сполука містить рибонуклеотиди, при цьому урацил (U) розташований на місці тиміну (T) у будь-якій із SEQ ID NO: 3-1540. У певних варіантах здійснення сполука містить послідовність нуклеїнових основ, комплементарну сайту в PCSK9, на який націлюється будь-яка із SEQ ID NO: 3-1540. У певних варіантах здійснення сполука містить один або декілька модифікованих нуклеотидів, у яких у 2'-положенні в цукрі міститься галоген (такий як група фтору; 2'-F) або міститься алкоксигрупа (така як метоксигрупа; 2'-OMe). У певних варіантах здійснення сполука містить щонайменше одну 2'-F-модифікацію цукру та щонайменше одну 2'-OMe-модифікацію цукру. У певних варіантах здійснення щонайменше одна 2'-F-модифікація цукру та щонайменше одна 2'-OMe-модифікація цукру розташовані в порядку, що чергується, протягом щонайменше 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, або 20 суміжних нуклеїнових основ уздовж нитки сполуки. У певних варіантах здійснення сполука містить між суміжними нуклеотидами один або декілька зв'язків, відмінних від фосфодіестерного зв'язку, що зустрічається в природі. Приклади таких зв'язків включають фосфорамідні, фосфотіоатні й фосфодитіоатні зв'язки. Сполуки також можуть являти собою хімічно модифіковані молекули нуклеїнових кислот, як розкрито в патенті США № 6673661. В інших варіантах здійснення сполука містить кеповану нитку, як розкрито, наприклад, у WO 00/63364, поданий 19 квітня 2000 р. У певних варіантах здійснення сполука складається з 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 або 23 зв'язаних нуклеозидів. У певних варіантах здійснення сполука може містити кон'юговану групу.

У певних варіантах здійснення сполуки, описані в даному документі, містять модифіковані олігонуклеотиди. Певні модифіковані олігонуклеотиди мають один або декілька центрів асиметрії й тому утворюють енантіомери, діастереомери й інші стереоізомерні конфігурації, які можна визначати з погляду абсолютної стереохімії як (R) або (S), як α або β , як, наприклад, у випадку з аномерами цукрів, або як (D) або (L), як, наприклад, у випадку з амінокислотами тощо. У модифіковані олігонуклеотиди, передбачені в даному документі, включені всі такі можливі ізомери, у тому числі їхні рацемічні й оптично чисті форми, якщо не зазначене інше. Аналогічно також включені всі цис- і транс-ізомери й таутомерні форми.

Сполуки, описані в даному документі, включають у себе варіанти, в яких один або декілька атомів замінені нерадіоактивним ізотопом або радіоактивним ізотопом зазначеного елемента. Наприклад, сполуки згідно з даним документом, які містять атоми водню, охоплюють усі можливі заміщення дейтерієм кожного з атомів водню ^1H . Ізотопні заміщення, охоплювані сполуками згідно з даним документом, включають без обмеження: ^2H або ^3H замість ^1H , ^{13}C або ^{14}C замість ^{12}C , ^{15}N замість ^{14}N , ^{17}O або ^{18}O замість ^{16}O , а також ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S або ^{36}S замість ^{32}S . У певних варіантах здійснення заміщення нерадіоактивними ізотопами можуть надавати сполуці нові властивості, які є сприятливими для її застосування як інструмента терапії або досліджень. У певних варіантах здійснення заміщення радіоактивними ізотопами можуть робити сполуку придатною для дослідницьких або діагностичних цілей, таких як візуалізаційний аналіз.

Деякі механізми

У певних варіантах здійснення сполуки, описані в даному документі, містять модифіковані олігонуклеотиди або складаються з них. У певних варіантах здійснення сполуки, описані в даному документі, являють собою антисенсові сполуки. У певних варіантах здійснення сполуки містять олігомерні сполуки. У певних варіантах здійснення сполуки, описані в даному документі, здатні гібридизуватися з нуклеїною кислотою-мішенню, що зумовлює щонайменше одну форму антисенсової активності. У певних варіантах здійснення сполуки, описані в даному документі, вибірково впливають на одну або декілька нуклеїнових кислот-мішеней. Такі сполуки містять послідовність нуклеїнових основ, яка гібридується з однією або декількома нуклеїновими кислотами-мішенями, що зумовлює одну або декілька форм бажаної антисенсової активності, і не гібридується з однією або декількома нуклеїновими кислотами, що не є мішенями, або не гібридується з однією або декількома нуклеїновими кислотами, що не є мішенями, таким чином, що це зумовлює значну небажану антисенсову активність.

За певних форм антисенсової активності гібридизація сполуки, описаної в даному документі, із нуклеїною кислотою-мішенню зумовлює залучення білка, який розщеплює нуклеїнову кислоту-мішень. Наприклад, певні сполуки, описані в даному документі, зумовлюють опосередковане РНКазою Н розщеплення нуклеїнової кислоти-мішені. РНКазою Н являє собою клітинну ендонуклеазу, яка розщеплює нитку РНК у дуплексі РНК:ДНК. ДНК у такому дуплексі РНК:ДНК не обов'язково повинна бути немодифікованою ДНК. У певних варіантах здійснення сполуки, описані в даному документі, є досить "ДНК-подібними", щоб викликати активність РНКазою Н. Крім того, у певних варіантах здійснення допускаються один або декілька нуклеозидів, що не є ДНК-подібними, у геп-сегменті гепмера.

За певних форм антисенсової активності сполуки, описані в даному документі, або фрагмент сполуки включається до складу РНК-індуктивного комплексу сайленсингу (RISC), що зрештою зумовлює розщеплення нуклеїнової кислоти-мішені. Наприклад, певні сполуки, описані в даному документі, зумовлюють розщеплення нуклеїнової кислоти-мішені за допомогою білка Argonaute. Сполуки, які включаються до складу RISC, є сполуками для RNAi. Сполуки для RNAi можуть бути двонитковими (siRNA) або одонитковими (ssRNA).

У певних варіантах здійснення гібридизація сполук, описаних у даному документі, із нуклеїною кислотою-мішенню не зумовлює залучення білка, який розщеплює нуклеїнову кислоту-мішень. У певних подібних варіантах здійснення гібридизація сполуки з нуклеїною кислотою-мішенню зумовлює зміну сплайсингу нуклеїнової кислоти-мішені. У певних варіантах здійснення гібридизація сполуки з нуклеїною кислотою-мішенню зумовлює пригнічення з'єднувальної взаємодії між нуклеїною кислотою-мішенню й білком або іншою нуклеїною кислотою. У певних подібних варіантах здійснення гібридизація сполуки з нуклеїною кислотою-мішенню зумовлює зміну трансляції нуклеїнової кислоти-мішені.

Форми антисенсової активності можна спостерігати безпосередньо або опосередковано. У певних варіантах здійснення спостереження або виявлення антисенсової активності передбачає спостереження або виявлення зміни кількості нуклеїнової кислоти-мішені або білка, що кодується такою нуклеїною кислотою-мішенню, зміни співвідношення сплайс-варіантів нуклеїнової кислоти або білка й/або фенотипової зміни в клітині або у тварини.

Нуклеїнові кислоти-мішені, ділянки-мішені й нуклеотидні послідовності

У певних варіантах здійснення сполуки, описані в даному документі, містять олігонуклеотид, що містить ділянку, комплементарну нуклеїновій кислоті-мішені, або складаються з нього. У певних варіантах здійснення нуклеїнова кислота-мішень являє собою молекулу ендогенної РНК. У певних варіантах здійснення нуклеїнова кислота-мішень кодує білок. У певних подібних варіантах здійснення нуклеїнова кислота-мішень вибрана з mRNA і пре-mRNA, що містить інтронні, екзонні й нетрансльовані ділянки. У певних варіантах здійснення РНК-мішень являє собою mRNA. У певних варіантах здійснення нуклеїнова кислота-мішень являє собою пре-mRNA. У певних подібних варіантах здійснення ділянка-мішень повністю перебуває в межах

інтрона. У певних варіантах здійснення ділянка-мішень охоплює екзон-інтронне зчленування. У певних варіантах здійснення щонайменше 50 % ділянки-мішені перебуває в межах інтрона.

Нуклеотидні послідовності, які кодують PCSK9, включають без обмеження наступні: № у RefSEQ і № доступу в GENBANK NM_174936.3 (SEQ ID NO: 1), № доступу в GENBANK NC_000001.11 із відсіченими нуклеотидами 55036001-55068000 (SEQ ID NO: 2), № доступу в GENBANK AK124635.1 (SEQ ID NO: 1545), № доступу в GENBANK NT_032977.8 із відсіченими нуклеотидами 25475000-25504000 (SEQ ID NO: 1546), № доступу в GENBANK DA092236.1 (SEQ ID NO: 1547), № доступу в GENBANK DA803830.1 (SEQ ID NO: 1548), № доступу в GENBANK DC352135.1 (SEQ ID NO: 1549) і № доступу в GENBANK NR_110451.1 (SEQ ID NO: 1550).

Гібридизація

У деяких варіантах здійснення між сполукою, розкритою у даному документі, і нуклеїною кислотою PCSK9 відбувається гібридизація. Найпоширеніший механізм гібридизації передбачає утворення водневих зв'язків (наприклад, утворення водневих зв'язків за типом уотсон-кріківської, хугстинівської або зворотної хугстинівської взаємодії) між комплементарними нуклеїновими основами молекул нуклеїнової кислоти.

Гібридизація може відбуватися за різних умов. Умови гібридизації залежать від послідовності й визначаються природою й складом молекул нуклеїнової кислоти, що підлягають гібридизації.

Способи визначення того, чи може послідовність специфічно гібридизуватися з нуклеїною кислотою-мішенню, добре відомі з рівня техніки. У певних варіантах здійснення сполуки, передбачені в даному документі, можуть специфічно гібридизуватися з нуклеїною кислотою PCSK9.

Комплементарність

Стверджують, що олігонуклеотид є комплементарним іншій нуклеїновій кислоті, якщо послідовність нуклеїнових основ такого олігонуклеотиду або однієї або декількох його ділянок відповідає послідовності нуклеїнових основ іншого олігонуклеотиду або нуклеїнової кислоти або однієї або декількох їхніх ділянок під час вирівнювання двох послідовностей нуклеїнових основ у протилежних напрямках. Описані в даному документі збіги нуклеїнових основ або комплементарні нуклеїнові основи обмежені наступними парами: аденін (А) і тимін (Т), аденін (А) та урацил (U), цитозин (C) і гуанін (G) і 5-метилцитозин (mC) і гуанін (G), якщо не зазначене інше. Комплементарні олігонуклеотиди й/або нуклеїнові кислоти не повинні характеризуватися комплементарністю нуклеїнових основ за кожним нуклеозидом і можуть містити одну або декілька розбіжностей нуклеїнових основ. Олігонуклеотид є повністю комплементарним або на 100 % комплементарним, якщо такі олігонуклеотиди характеризуються збігами нуклеїнових основ за кожним нуклеозидом без жодних розбіжностей нуклеїнових основ.

У певних варіантах здійснення сполуки, описані в даному документі, містять модифіковані олігонуклеотиди або складаються з них. У певних варіантах здійснення сполуки, описані в даному документі, являють собою антисенсові сполуки. У певних варіантах здійснення сполуки містять олігомерні сполуки. Некомплементарні нуклеїнові основи між сполукою і нуклеїною кислотою PCSK9 можуть допускатися за умови, що сполука зберігає здатність специфічно гібридизуватися з нуклеїною кислотою-мішенню. До того ж сполука може гібридизуватися з одним або декількома сегментами нуклеїнової кислоти PCSK9 таким чином, що проміжні або суміжні сегменти не беруть участі в події гібридизації (наприклад, з утворенням петельної структури, розбіжності або шпилькової структури).

У певних варіантах здійснення сполуки, передбачені в даному документі, або їхній визначений фрагмент є комплементарними нуклеїновій кислоті PCSK9, її ділянці-мішені, сегменту-мішені або визначеному фрагменту на величину, яка становить, яка щонайменше становить або яка становить до 70 %, 80 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, або 100 %. У певних варіантах здійснення сполуки, передбачені в даному документі, або їхній визначений фрагмент є комплементарними нуклеїновій кислоті PCSK9, її ділянці-мішені, сегменту-мішені або визначеному фрагменту на 70 %-75 %, 75 %-80 %, 80 %-85 %, 85 %-90 %, 90 %-95 %, 95 %-100 % або будь-яку величину в межах цих діапазонів. Відсоток комплементарності сполуки щодо нуклеїнової кислоти-мішені можна визначити за допомогою стандартних способів.

Наприклад, сполука, в якій 18 із 20 нуклеїнових основ сполуки є комплементарними ділянці-мішені й, отже, будуть специфічно гібридизуватися, буде комплементарною на 90 відсотків. У цьому прикладі інші некомплементарні нуклеїнові основи можуть утворювати кластери або чергуватися з комплементарними нуклеїновими основами й не повинні бути суміжними одна з одною або з комплементарними нуклеїновими основами. Відповідно, сполука, довжина якої становить 18 нуклеїнових основ, що має чотири некомплементарні нуклеїнові основи, які

фланковані двома ділянками, повністю комплементарними нуклеїновій кислоті-мішені, буде характеризуватися загальною комплементарністю з нуклеїновою кислотою-мішенню, що становить 77,8 %. Відсоток комплементарності сполуки з ділянкою нуклеїнової кислоти-мішені можна визначити звичайним чином за допомогою програм BLAST (засобів пошуку основного локального вирівнювання) і програм PowerBLAST, відомих із рівня техніки (Altschul et al., J. Mol. Biol., 1990, 215, 403-410; Zhang and Madden, Genome Res., 1997, 7, 649-656). Відсоток гомології, ідентичності або комплементарності послідовностей можна визначити, наприклад, за допомогою програми Gap (Wisconsin Sequence Analysis Package, версія 8 для Unix, Genetics Computer Group, University Research Park, Медісон, Вісконсин, США), використовуючи налаштування за замовчуванням, в якій використовується алгоритм Сміта-Уотермана (Adv. Appl. Math., 1981, 2, 482-489).

У певних варіантах здійснення сполуки, описані у даному документі, або їхні визначені фрагменти є повністю комплементарними (тобто на 100 % комплементарними) нуклеїновій кислоті-мішені або її визначеному фрагменту. Наприклад, сполука може бути повністю комплементарною нуклеїновій кислоті PCSK9, або її ділянці-мішені, або сегменту-мішені, або послідовності-мішені. Як використовується в даному документі, "повністю комплементарна" означає, що кожна нуклеїнова основа сполуки є комплементарною відповідній нуклеїновій основі нуклеїнової кислоти-мішені. Наприклад, сполука з 20 нуклеїнових основ є повністю комплементарною послідовності-мішені довжиною 400 нуклеїнових основ за умови, що в нуклеїновій кислоті-мішені є відповідний фрагмент із 20 нуклеїнових основ, який є повністю комплементарним сполуці. "Повністю комплементарний" також можна використовувати щодо визначеного фрагмента першої й/або другої нуклеїнової кислоти. Наприклад, фрагмент із 20 нуклеїнових основ у сполуці з 30 нуклеїнових основ може бути "повністю комплементарним" послідовності-мішені довжиною 400 нуклеїнових основ. Фрагмент із 20 нуклеїнових основ у сполуці із 30 нуклеїнових основ є повністю комплементарним послідовності-мішені, якщо в послідовності-мішені є відповідний фрагмент із 20 нуклеїнових основ, в якому кожна нуклеїнова основа є комплементарною нуклеїновій основі у фрагменті із 20 нуклеїнових основ у сполуці. У той самий час вся сполука із 30 нуклеїнових основ може бути або може не бути повністю комплементарною послідовності-мішені залежно від того, чи є інші 10 нуклеїнових основ у сполуці також комплементарними послідовності-мішені.

У певних варіантах здійснення сполуки, описані в даному документі, містять одну або декілька незбіжних нуклеїнових основ щодо нуклеїнової кислоти-мішені. У певних подібних варіантах здійснення антисенсова активність щодо мішені знижується завдяки такій розбіжності, але активність щодо молекули, що не є мішенню, знижується на ще більшу величину. Таким чином, у певних подібних варіантах здійснення поліпшується вибірковість сполуки. У певних варіантах здійснення розбіжність має конкретне місце розташування в межах олігонуклеотиду, що має гепмерний мотив. У певних подібних варіантах здійснення розбіжність перебуває в положенні 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8 від 5'-кінця ділянки гепа. У певних подібних варіантах здійснення розбіжність перебуває в положенні 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 від 3'-кінця ділянки гепа. У певних подібних варіантах здійснення розбіжність перебуває в положенні 1, 2, 3 або 4 від 5'-кінця флангової ділянки. У певних подібних варіантах здійснення розбіжність перебуває в положенні 4, 3, 2 або 1 від 3'-кінця флангової ділянки. У певних варіантах здійснення розбіжність має конкретне місце розташування в межах олігонуклеотиду, що не має гепмерного мотиву. У певних подібних варіантах здійснення розбіжність перебуває в положенні 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, або 12 від 5'-кінця олігонуклеотиду. У певних подібних варіантах здійснення розбіжність перебуває в положенні 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, або 12 від 3'-кінця олігонуклеотиду.

Місце розташування некомплементарної нуклеїнової основи може перебувати на 5'-кінці або на 3'-кінці сполуки. Альтернативно некомплементарні нуклеїнова основа або нуклеїнові основи можуть перебувати у внутрішньому положенні сполуки. За наявності двох або більше некомплементарних нуклеїнових основ вони можуть бути суміжними (тобто зв'язаними) або несуміжними. В одному варіанті здійснення некомплементарна нуклеїнова основа розташована у фланговому сегменті гепмерного олігонуклеотиду.

У певних варіантах здійснення сполуки, описані в даному документі, довжина яких становить або становить до 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, або 20 нуклеїнових основ, містять не більше ніж 4, не більше ніж 3, не більше ніж 2 або не більше ніж 1 некомплементарну нуклеїнову основу щодо нуклеїнової кислоти-мішені, такої як нуклеїнова кислота PCSK9, або її визначеного фрагмента.

У певних варіантах здійснення сполуки, описані в даному документі, довжина яких становить або становить до 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, або 30 нуклеїнових основ, містять не більше ніж 6, не більше ніж 5, не більше ніж 4, не більше ніж 3, не

більше ніж 2 або не більше ніж 1 некомплементарну нуклеїнову основу щодо нуклеїнової кислоти-мішені, такої як нуклеїнова кислота PCSK9, або її визначеного фрагмента.

У певних варіантах здійснення сполуки, описані в даному документі, також включають у себе ті сполуки, які є комплементарними фрагменту нуклеїнової кислоти-мішені. Як використовується в даному документі, "фрагмент" стосується визначеної кількості суміжних (тобто зв'язаних) нуклеїнових основ у межах ділянки або сегмента нуклеїнової кислоти-мішені. "Фрагмент" також може стосуватися визначеної кількості суміжних нуклеїнових основ у сполучі... У певних варіантах здійснення сполуки є комплементарними фрагменту із щонайменше 8 нуклеїнових основ у сегменті-мішені. У певних варіантах здійснення сполуки є комплементарними фрагменту із щонайменше 9 нуклеїнових основ у сегменті-мішені. У певних варіантах здійснення сполуки є комплементарними фрагменту із щонайменше 10 нуклеїнових основ у сегменті-мішені. У певних варіантах здійснення сполуки є комплементарними фрагменту із щонайменше 11 нуклеїнових основ у сегменті-мішені. У певних варіантах здійснення сполуки є комплементарними фрагменту із щонайменше 12 нуклеїнових основ у сегменті-мішені. У певних варіантах здійснення сполуки є комплементарними фрагменту із щонайменше 13 нуклеїнових основ у сегменті-мішені. У певних варіантах здійснення сполуки є комплементарними фрагменту із щонайменше 14 нуклеїнових основ у сегменті-мішені. У певних варіантах здійснення сполуки є комплементарними фрагменту із щонайменше 15 нуклеїнових основ у сегменті-мішені. У певних варіантах здійснення сполуки є комплементарними фрагменту із щонайменше 16 нуклеїнових основ у сегменті-мішені. Також передбачаються сполуки, які є комплементарними фрагменту із щонайменше 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 або більше нуклеїнових основ у сегменті-мішені або фрагменту в діапазоні, обмеженому будь-якими двома із цих значень.

Ідентичність

Сполуки, передбачені в даному документі, також можуть характеризуватися визначеним відсотком ідентичності з конкретною нуклеотидною послідовністю, SEQ ID NO або сполукою, представленою під конкретним номером ION, або їхнім фрагментом. У певних варіантах здійснення сполуки, описані в даному документі, являють собою антисенсові сполуки або олігомерні сполуки. У певних варіантах здійснення сполуки, описані в даному документі, являють собою модифіковані олігонуклеотиди. Як використовується в даному документі, сполука є ідентичною послідовності, розкритій у даному документі, якщо вона має таку саму здатність утворювати пари нуклеїнових основ. Наприклад, РНК, яка містить урацил замість тимідину в розкритій послідовності ДНК, буде вважатися ідентичною послідовності ДНК, оскільки як урацил, так і тимідин утворюють пари з аденином. Також передбачаються укорочені й подовжені варіанти сполук, описаних у даному документі, а також сполуки, що мають неідентичні основи щодо сполук, передбачених у даному документі. Неідентичні основи можуть прилягати одна до одної або бути розподілені у всій сполучі. Відсоток ідентичності сполуки розраховують за кількістю основ, які мають ідентичні властивості утворення пар основ порівняно з послідовністю, з якою її порівнюють.

У певних варіантах здійснення сполуки, описані в даному документі, або їхні фрагменти є ідентичними одній або декільком сполукам або SEQ ID NO або їхньому фрагменту, розкритим у даному документі, на величину, що становить або становить щонайменше 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % або 100 %. У певних варіантах здійснення сполуки, описані в даному документі, є ідентичними на приблизно 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, або 99 % або будь-яку відсоткову величину між такими значеннями щодо конкретної нуклеотидної послідовності, SEQ ID NO або сполуки, представленої під конкретним номером ION, або їхнього фрагмента, при цьому сполуки містять олігонуклеотид, що має одну або декілька незбіжних нуклеїнових основ. У певних подібних варіантах здійснення розбіжність перебуває в положенні 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, або 12 від 5'-кінця олігонуклеотиду. У певних подібних варіантах здійснення розбіжність перебуває в положенні 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, або 12 від 3'-кінця олігонуклеотиду.

У певних варіантах здійснення сполуки, описані в даному документі, містять антисенсові сполуки або складаються з них. У певних варіантах здійснення фрагмент антисенсової сполуки порівнюють із фрагментом однакової довжини в нуклеїновій кислоті-мішені. У певних варіантах здійснення фрагмент із 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, або 25 нуклеїнових основ порівнюють із фрагментом однакової довжини в нуклеїновій кислоті-мішені.

У певних варіантах здійснення сполуки, описані в даному документі, містять олігонуклеотиди або складаються з них. У певних варіантах здійснення фрагмент олігонуклеотиду порівнюють із фрагментом однакової довжини в нуклеїновій кислоті-мішені. У певних варіантах здійснення

фрагмент із 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, або 25 нуклеїнових основ порівнюють із фрагментом однакової довжини в нуклеїновій кислоті-мішені.

Деякі модифіковані сполуки

У певних варіантах здійснення сполуки, описані в даному документі, містять олігонуклеотиди, що складаються зі зв'язаних нуклеозидів, або складаються з них. Олігонуклеотиди можуть являти собою немодифіковані олігонуклеотиди (РНК або ДНК) або можуть являти собою модифіковані олігонуклеотиди. Модифіковані олігонуклеотиди містять щонайменше одну модифікацію порівняно з немодифікованою РНК або ДНК (тобто містять щонайменше один модифікований нуклеозид (що містить модифікований цукровий компонент і/або модифіковану нуклеїнову основу) і/або щонайменше один модифікований міжнуклеозидний зв'язок).

А. Модифіковані нуклеозиди

Модифіковані нуклеозиди містять модифікований цукровий компонент або модифіковану нуклеїнову основу або як модифікований цукровий компонент, так і модифіковану нуклеїнову основу.

1. Модифіковані цукрові компоненти

У певних варіантах здійснення цукрові компоненти являють собою небіциклічні модифіковані цукрові компоненти. У певних варіантах здійснення модифіковані цукрові компоненти являють собою біциклічні або трициклічні цукрові компоненти. У певних варіантах здійснення модифіковані цукрові компоненти являють собою імітатори цукрів. Такі імітатори цукрів можуть містити одне або декілька заміщень, що відповідають заміщенням в інших типах модифікованих цукрових компонентів.

У певних варіантах здійснення модифіковані цукрові компоненти являють собою небіциклічні модифіковані цукрові компоненти, що містять фуранозильне кільце з одним або декількома ациклічними замісниками, у тому числі без обмеження замісниками в 2'-, 4'- і/або 5'-положеннях. У певних варіантах здійснення один або декілька ациклічних замісників у небіциклічних модифікованих цукрових компонентах є розгалуженими. Приклади 2'-замісних груп, придатних для небіциклічних модифікованих цукрових компонентів, включають без обмеження: 2'-F, 2'-OCH₃ ("OMe" або "О-метил") і 2'-O(CH₂)₂OCH₃ ("MOE"). У певних варіантах здійснення 2'-замісні групи вибрані з галогену, алілу, аміно, азидо, SH, CN, OCN, CF₃, OCF₃, O-C₁-C₁₀-алкокси, заміщеного O-C₁-C₁₀-алкокси, O-C₁-C₁₀-алкілу, заміщеного O-C₁-C₁₀-алкілу, S-алкілу, N(R_m)-алкілу, O-алкенілу, S-алкенілу, N(R_m)-алкенілу, O-алкінілу, S-алкінілу, N(R_m)-алкінілу, O-алкіленіл-O-алкілу, алкінілу, алкарилу, аралкілу, O-алкарилу, O-аралкілу, O(CH₂)₂SCH₃, O(CH₂)₂ON(R_m)(R_n) або OCH₂C(=O)-N(R_m)(R_n), де кожний R_m і R_n незалежно являє собою H, захисну групу для аміногрупи або заміщений або незаміщений C₁-C₁₀-алкіл, і 2'-замісних груп, описаних у Cook et al., U.S. 6531584; Cook et al., U.S. 5859221; і Cook et al., U.S. 6005087. У певних варіантах здійснення такі 2'-замісні групи можуть бути додатково заміщені однією або декількома замісними групами, незалежно вибраними з гідроксилу, аміно, алкокси, карбокси, бензилу, фенілу, нітро (NO₂), тіолу, тіоалкокси, тіоалкілу, галогену, алкілу, арилу, алкенілу й алкінілу. Приклади 4'-замісних груп, придатних для лінійних небіциклічних модифікованих цукрових компонентів, включають без обмеження алкокси (наприклад, метокси), алкіл і групи, описані в Manoharan et al., WO 2015/106128. Приклади 5'-замісних груп, придатних для небіциклічних модифікованих цукрових компонентів, включають без обмеження: 5'-метил (R або S), 5'-вініл і 5'-метокси. У певних варіантах здійснення небіциклічні модифіковані цукри містять більше від одного немістового замісника в цукрі, наприклад, у випадку з 2'-F-5'-метил-модифікованими цукровими компонентами, а також модифікованими цукровими компонентами й модифікованими нуклеозидами, описаними в Migawa et al., US2010/190837 і Rajeev et al., US2013/0203836.

У певних варіантах здійснення 2'-заміщений нуклеозид або небіциклічний 2'-модифікований нуклеозид містить цукровий компонент, що містить лінійну 2'-замісну групу, вибрану з: F, NH₂, N₃, OCF₃, OCH₃, O(CH₂)₃NH₂, CH₂CH=CH₂, OCH₂CH=CH₂, OCH₂CH₂OCH₃, O(CH₂)₂SCH₃, O(CH₂)₂ON(R_m)(R_n), O(CH₂)₂O(CH₂)₂N(CH₃)₂ і N-заміщеного ацетаміду (OCH₂C(=O)-N(R_m)(R_n)), де кожний R_m і R_n незалежно являє собою H, захисну групу для аміногрупи або заміщений або незаміщений C₁-C₁₀-алкіл.

У певних варіантах здійснення 2'-заміщений нуклеозид або небіциклічний 2'-модифікований нуклеозид містить цукровий компонент, що містить лінійну 2'-замісну групу, вибрану з: F, OCF₃, OCH₃, OCH₂CH₂OCH₃, O(CH₂)₂SCH₃, O(CH₂)₂ON(CH₃)₂, O(CH₂)₂O(CH₂)₂N(CH₃)₂ і OCH₂C(=O)-N(H)CH₃ ("NMA").

У певних варіантах здійснення 2'-заміщений нуклеозид або небіциклічний 2'-модифікований нуклеозид містить цукровий компонент, що містить лінійну 2'-замісну групу, вибрану з: F, OCH₃ і OCH₂CH₂OCH₃.

Нуклеозиди, що містять модифіковані цукрові компоненти, такі як небіциклічні модифіковані цукрові компоненти, позначають за положенням(положеннями) заміщення(заміщень) у цукровому компоненті нуклеозиду. Наприклад, нуклеозиди, що містять 2'-заміщені або 2-модифіковані цукрові компоненти, називають 2'-заміщеними нуклеозидами або 2-модифікованими нуклеозидами.

Певні модифіковані цукрові компоненти містять містковий замісник у цукрі, який утворює друге кільце, у результаті чого утворюється біциклічний цукровий компонент. У певних подібних варіантах здійснення біциклічний цукровий компонент містить місток між 4'- і 2'-атомами фуранозного кільця. Приклади таких 4'-2'-місткових замісників у цукрі включають без обмеження: 4'-CH₂-2', 4'-(CH₂)₂-2', 4'-(CH₂)₃-2', 4'-CH₂-O-2' ("LNA"), 4'-CH₂-S-2', 4'-(CH₂)₂-O-2' ("ENA"), 4'-CH(CH₃)-O-2' (також називається "конформаційно обмежувальним етилом" або "cEt" у S-конфігурації), 4'-CH₂-O-CH₂-2', 4'-CH₂-N(R)-2', 4'-CH(CH₂OCH₃)-O-2' ("конформаційно обмежувальний MOE" або "cMOE") і його аналоги (див., наприклад, Seth et al., U.S. 7399845, Bhat et al., U.S. 7569686, Swayze et al., U.S. 7741457, і Swayze et al., U.S. 8022193), 4'-C(CH₃)(CH₃)-O-2' і його аналоги (див., наприклад, Seth et al., U.S. 8278283), 4'-CH₂-N(OCH₃)-2' і його аналоги (див., наприклад, Prakash et al., U.S. 8278425), 4'-CH₂-O-N(CH₃)-2' (див., наприклад, Allerson et al., U.S. 7696345 і Allerson et al., U.S. 8124745), 4'-CH₂-C(H)(CH₃)-2' (див., наприклад, Zhou, et al., J. Org. Chem., 2009, 74, 118-134), 4'-CH₂-C(=CH₂)-2' і його аналоги (див., наприклад, Seth et al., U.S. 8278426), 4'-C(R_aR_b)-N(R)-O-2', 4'-C(R_aR_b)-O-N(R)-2', 4'-CH₂-O-N(R)-2' і 4'-CH₂-N(R)-O-2', де кожний R, R_a і R_b незалежно являє собою H, захисну групу або C₁-C₁₂-алкіл (див., наприклад, Imanishi et al., U.S. 7427672).

У певних варіантах здійснення такі 4'-2'-містки незалежно містять від 1 до 4 зв'язаних груп, незалежно вибраних із: -[C(R_a)(R_b)]_n-, -[C(R_a)(R_b)]_n-O-, -C(R_a)=C(R_b)-, -C(R_a)=N-, -C(=NR_a)-, -C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -Si(R_a)₂-, -S(=O)_x- і -N(R_a)-;

де:

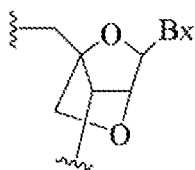
x дорівнює 0, 1 або 2;

n дорівнює 1, 2, 3 або 4;

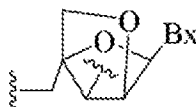
кожний R_a і R_b незалежно являє собою H, захисну групу, гідроксил, C₁-C₁₂-алкіл, заміщений C₁-C₁₂-алкіл, C₂-C₁₂-алкеніл, заміщений C₂-C₁₂-алкеніл, C₂-C₁₂-алкініл, заміщений C₂-C₁₂-алкініл, C₅-C₂₀-арил, заміщений C₅-C₂₀-арил, гетероциклічний радикал, заміщений гетероциклічний радикал, гетероарил, заміщений гетероарил, аліциклічний C₅-C₇-радикал, заміщений аліциклічний C₅-C₇-радикал, галоген, OJ₁, NJ₁J₂, SJ₁, N₃, COOJ₁, ацил (C(=O)-H), заміщений ацил, CN, сульфоніл (S(=O)₂-J₁) або сульфоксил (S(=O)-J₁); і кожний J₁ і J₂ незалежно являє собою H, C₁-C₁₂-алкіл, заміщений C₁-C₁₂-алкіл, C₂-C₁₂-алкеніл, заміщений C₂-C₁₂-алкеніл, C₂-C₁₂-алкініл, заміщений C₂-C₁₂-алкініл, C₅-C₂₀-арил, заміщений C₅-C₂₀-арил, ацил (C(=O)-H), заміщений ацил, гетероциклічний радикал, заміщений гетероциклічний радикал, C₁-C₁₂-аміноалкіл, заміщений C₁-C₁₂-аміноалкіл або захисну групу.

Додаткові біциклічні цукрові компоненти відомі з рівня техніки, див., наприклад: Freier et al., Nucleic Acids Research, 1997, 25(22), 4429-4443, Albaek et al., J. Org. Chem., 2006, 71, 7731-7740, Singh et al., Chem. Commun., 1998, 4, 455-456; Koshkin et al., Tetrahedron, 1998, 54, 3607-3630; Wahlestedt et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 2000, 97, 5633-5638; Kumar et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1998, 8, 2219-2222; Singh et al., J. Org. Chem., 1998, 63, 10035-10039; Srivastava et al., J. Am. Chem. Soc., 2007, 129, 8362-8379; Elayadi et al., Curr. Opinion Inven. Drugs, 2001, 2, 558-561; Braasch et al., Chem. Biol., 2001, 8, 1-7; Orum et al., Curr. Opinion Mol. Ther., 2001, 3, 239-243; Wengel et al., U.S. 7053207, Imanishi et al., U.S. 6268490, Imanishi et al. U.S. 6770748, Imanishi et al., U.S. RE44779; Wengel et al., U.S. 6794499, Wengel et al., U.S. 6670461; Wengel et al., U.S. 7034133, Wengel et al., U.S. 8080644; Wengel et al., U.S. 8034909; Wengel et al., U.S. 8153365; Wengel et al., U.S. 7572582; і Ramasamy et al., U.S. 6525191, Torsten et al., WO 2004/106356, Wengel et al., WO 1999/014226; Seth et al., WO 2007/134181; Seth et al., U.S. 7547684; Seth et al., U.S. 7666854; Seth et al., U.S. 8088746; Seth et al., U.S. 7750131; Seth et al., U.S. 8030467; Seth et al., U.S. 8268980; Seth et al., U.S. 8546556; Seth et al., U.S. 8530640; Migawa et al., U.S. 9012421; Seth et al., U.S. 8501805; Allerson et al., US2008/0039618; і Migawa et al., US2015/0191727.

У певних варіантах здійснення біциклічні цукрові компоненти й нуклеозиди, до складу яких включені такі біциклічні цукрові компоненти, додатково визначаються ізомерною конфігурацією. Наприклад, нуклеозид LNA (описаний у даному документі) може перебувати в конфігурації α-L або в конфігурації β-D.



LNA (β -D-конфігурація)
місток = 4'-CH₂-O-2'



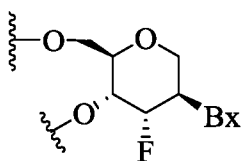
α -L-LNA (α -L-конфігурація)
місток = 4'-CH₂-O-2'

α -L-метиленокси-модифіковані (4'-CH₂-O-2') або біциклічні нуклеозиди, що мають конфігурацію α -L-LNA, були включені до складу олігонуклеотидів, які демонстрували антисенсову активність (Frieden et al., Nucleic Acids Research, 2003, 21, 6365-6372). У даному документі загальні описи біциклічних нуклеозидів включають обидві ізомерні конфігурації. Якщо положення конкретних біциклічних нуклеозидів (наприклад, LNA або cEt) ідентифіковані в проілюстрованих у даному документі на прикладах варіантах здійснення, то вони перебувають у конфігурації β -D, якщо не зазначене інше.

У певних варіантах здійснення модифіковані цукрові компоненти містять один або декілька немістових замісників у цукрі й один або декілька містових замісників у цукрі (наприклад, у випадку з цукрами, що є 5'-заміщеними та містять 4'-2'-місток).

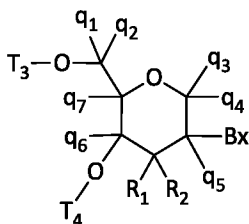
У певних варіантах здійснення модифіковані цукрові компоненти являють собою імітатори цукрів. У певних подібних варіантах здійснення атом кисню в цукровому компоненті замінений, наприклад, атомом сірки, вуглецю або азоту. У певних подібних варіантах здійснення такі модифіковані цукрові компоненти також містять містові й/або немістові замісники, описані в даному документі. Наприклад, певні імітатори цукрів містять 4'-атом сірки й заміщення у 2'-положенні (див., наприклад, Bhat et al., U.S. 7875733, і Bhat et al., U.S. 7939677) і/або в 5'-положенні.

У певних варіантах здійснення імітатори цукрів містять кільця із числом атомів, відмінним від 5. Наприклад, у певних варіантах здійснення імітатор цукру містить шестичленний тетрагідропіран ("THP"). Такі тетрагідропірани можуть бути додатково модифікованими або заміщеними. Нуклеозиди, що містять такі модифіковані тетрагідропірани, включають без обмеження гексит-нуклеїнову кислоту ("HNA"), аніт-нуклеїнову кислоту ("ANA"), маніт-нуклеїнову кислоту ("MNA") (див., наприклад, Leumann, C.J. Bioorg. & Med. Chem. 2002, 10, 841-854), фтор-HNA:



F-HNA

("F-HNA", див., наприклад, Swayze et al., U.S. 8088904; Swayze et al., U.S. 8440803; і Swayze et al., U.S. 9005906, F-HNA також може називатися F-THP або 3'-фтортетрагідропіраном) і нуклеозиди, що містять додаткові модифіковані сполуки THP наступної формули:



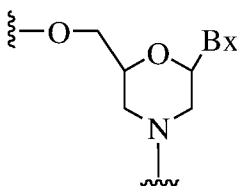
де незалежно для кожного зазначеного модифікованого ТНР-нуклеозиду:

B_x являє собою компонент, що є нуклеїною основою;

кожний із T_3 і T_4 незалежно являє собою міжнуклеозидну зв'язувальну групу, що зв'язує модифікований ТНР-нуклеозид з іншою частиною олігонуклеотиду, або один із T_3 і T_4 являє собою міжнуклеозидну зв'язувальну групу, що зв'язує модифікований ТНР-нуклеозид з іншою частиною олігонуклеотиду, а інший із T_3 і T_4 являє собою Н, захисну групу для гідроксильної групи, зв'язану кон'юговану групу або 5'- або 3'-кінцеву групу; кожний із $q_1, q_2, q_3, q_4, q_5, q_6$ і q_7 незалежно являє собою Н, C_1 - C_6 алкіл, заміщений C_1 - C_6 алкіл, C_2 - C_6 алкеніл, заміщений C_2 - C_6 алкеніл, C_2 - C_6 алкініл або заміщений C_2 - C_6 алкініл; і кожний з R_1 і R_2 незалежно вибраний із водню, галогену, заміщеного або незаміщеного алкокси, NJ_1J_2 , SJ_1 , N_3 , $^{\circ}C(=X)J_1$, $^{\circ}C(=X)NJ_1J_2$, $NJ_3C(=X)NJ_1J_2$, і CN , де X являє собою О, S або NJ_1 , а кожний із J_1, J_2 , і J_3 незалежно являє собою Н або C_1 - C_6 алкіл.

У певних варіантах здійснення передбачені модифіковані ТНР-нуклеозиди, де кожний із $q_1, q_2, q_3, q_4, q_5, q_6$ і q_7 являє собою Н. У певних варіантах здійснення щонайменше один із $q_1, q_2, q_3, q_4, q_5, q_6$ і q_7 є відмінним від Н. У певних варіантах здійснення щонайменше один із $q_1, q_2, q_3, q_4, q_5, q_6$ і q_7 являє собою метил. У певних варіантах здійснення передбачені модифіковані ТНР-нуклеозиди, де один з R_1 і R_2 являє собою F. У певних варіантах здійснення R_1 являє собою F, а R_2 являє собою Н, у певних варіантах здійснення R_1 являє собою метокси, а R_2 являє собою Н, і в певних варіантах здійснення R_1 являє собою метоксietокси, а R_2 являє собою Н.

У певних варіантах здійснення імітатори цукрів містять кільця, що містять більше від 5 атомів і більше від одного гетероатома. Наприклад, повідомлялося про нуклеозиди, що містять морфолінові цукрові компоненти, і про їх застосування в олігонуклеотидах (див., наприклад, Braasch et al., Biochemistry, 2002, 41, 4503-4510 і Summerton et al., U.S. 5698685; Summerton et al., U.S. 5166315; Summerton et al., U.S. 5185444 і Summerton et al., U.S. 5034506). Використовуваний у даному документі термін "морфоліновий компонент" означає імітатор цукру з наступною структурою:



У певних варіантах здійснення морфолінові компоненти можуть бути модифіковані, наприклад, шляхом додавання або зміни різних замісних груп у наведеній вище структурі морфолінового компонента. Такі імітатори цукрів у даному документі називаються "модифікованими морфоліновими компонентами".

У певних варіантах здійснення імітатори цукрів містять ациклічні компоненти. Приклади нуклеозидів та олігонуклеотидів, що містять такі ациклічні імітатори цукрів, включають без обмеження пептидну нуклеїнову кислоту ("PNA"), ациклічну бутіл-нуклеїнову кислоту (див., наприклад, Kumar et al., Org. Biomol. Chem., 2013, 11, 5853-5865), а також нуклеозиди й олігонуклеотиди, описані в Manoharan et al., US2013/130378.

Із рівня техніки відомо багато інших біциклічних і трициклічних кільцевих систем цукрів та імітаторів цукрів, які можуть застосовуватися в модифікованих нуклеозидах.

2. Модифіковані нуклеїнові основи

Нуклеїнові основи (або основи) з модифікаціями або заміщеннями структурно відрізняються від немодифікованих нуклеїнових основ, що зустрічаються в природі, або синтетичних немодифікованих нуклеїнових основ, але водночас є функціонально взаємозамінними з ними. В утворенні водневих зв'язків можуть брати участь як природні, так і модифіковані нуклеїнові основи. Такі модифікації нуклеїнових основ можуть надавати антисенсовим сполукам стабільність до дії нуклеаз, спорідненість зв'язування або деяку іншу сприятливу біологічну властивість.

У певних варіантах здійснення сполуки, описані в даному документі, містять модифіковані олігонуклеотиди. У певних варіантах здійснення модифіковані олігонуклеотиди містять один або декілька нуклеозидів, що містять немодифіковану нуклеїнову основу. У певних варіантах здійснення модифіковані олігонуклеотиди містять один або декілька нуклеозидів, що містять модифіковану нуклеїнову основу. У певних варіантах здійснення модифіковані олігонуклеотиди містять один або декілька нуклеозидів, які не містять нуклеїнову основу, що називаються нуклеозидами з видаленими азотистими основами.

У певних варіантах здійснення модифіковані нуклеїнові основи вибрані з: 5-заміщених

піримідинів, 6-азапіримідинів, алкіл- або алкінілзаміщених піримідинів, алкілзаміщених пуринів і N-2-, N-6- та O-6-заміщених пуринів. У певних варіантах здійснення модифіковані нуклеїнові основи вибрані з: 2-амінопропіладеніну, 5-гідроксиметилцитозину, 5-метилцитозину, ксантину, гіпоксантину, 2-аміноаденіну, 6-N-метилгуаніну, 6-N-метиладеніну, 2-пропіладеніну, 2-тіоурацилу, 2-тіотиміну й 2-тіоцитозину, 5-пропініл($C\equiv C-CH_3$)-урацилу, 5-пропінілцитозину, 6-азоурацилу, 6-азоцитозину, 6-азотиміну, 5-рибозилурацилу (псевдоурацилу), 4-тіоурацилу, 8-галогену, 8-аміно, 8-тіолу, 8-тіоалкілу, 8-гідроксилу, 8-аза й інших 8-заміщених пуринів, 5-галогену, зокрема 5-бromу, 5-трифторметилу, 5-галогенурацилу і 5-галогенцитозину, 7-метилгуаніну, 7-метиладеніну, 2-F-аденіну, 2-аміноаденіну, 7-дезазагуаніну, 7-дезазааденіну, 3-дезазагуаніну, 3-дезазааденіну, 6-N-бензоїладеніну, 2-N-ізобутирилгуаніну, 4-N-бензоїлцитозину, 4-N-бензоїлурацилу, 5-метил-4-N-бензоїлцитозину, 5-метил-4-N-бензоїлурацилу, універсальних основ, гідрофобних основ, основ, які характеризуються здатністю до неспецифічного спарювання, основ зі збільшеним розміром і фторованих основ. Додаткові модифіковані нуклеїнові основи включають у себе трициклічні піримідини, такі як 1,3-діазафеноксазин-2-он, 1,3-діазафенотіазин-2-он і 9-(2-аміноетокси)-1,3-діазафеноксазин-2-он (G-подібний затиск). Модифіковані нуклеїнові основи також можуть включати в себе нуклеїнові основи, в яких пуринова або піримідинова основа замінена іншими гетероциклами, наприклад, 7-дезазааденіном, 7-дезазагуанозиним, 2-амінопіридином і 2-піридоном. Додаткові нуклеїнові основи включають у себе нуклеїнові основи, розкриті в Merigan et al., U.S. 3687808, нуклеїнові основи, розкриті в The Concise Encyclopedia Of Polymer Science And Engineering, Kroschwitz, J.I., Ed., John Wiley & Sons, 1990, 858-859; Englisch et al., Angewandte Chemie, International Edition, 1991, 30, 613; Sanghvi, Y.S., Chapter 15, Antisense Research and Applications, Crooke, S.T. and Lebleu, B., Eds., CRC Press, 1993, 273-288; і нуклеїнові основи, розкриті в главах 6 і 15 Antisense Drug Technology, Crooke S.T., Ed., CRC Press, 2008, на сторінках 163-166 і 442-443.

Публікації, у яких викладено одержання деяких з вищезгаданих модифікованих нуклеїнових основ, а також інших модифікованих нуклеїнових основ, включають без обмеження Manoharan et al., US2003/0158403, Manoharan et al., US2003/0175906; Dinh et al., U.S. 4845205; Spielvogel et al., U.S. 5130302; Rogers et al., U.S. 5134066; Bischofberger et al., U.S. 5175273; Urdea et al., U.S. 5367066; Benner et al., U.S. 5432272; Matteucci et al., U.S. 5434257; Gmeiner et al., U.S. 5457187; Cook et al., U.S. 5459255; Froehler et al., U.S. 5484908; Matteucci et al., U.S. 5502177; Hawkins et al., U.S. 5525711; Haralambidis et al., U.S. 5552540; Cook et al., U.S. 5587469; Froehler et al., U.S. 5594121; Switzer et al., U.S. 5596091; Cook et al., U.S. 5614617; Froehler et al., U.S. 5645985; Cook et al., U.S. 5681941; Cook et al., U.S. 5811534; Cook et al., U.S. 5750692; Cook et al., U.S. 5948903; Cook et al., U.S. 5587470; Cook et al., U.S. 5457191; Matteucci et al., U.S. 5763588; Froehler et al., U.S. 5830653; Cook et al., U.S. 5808027; Cook et al., U.S. 6166199 і Matteucci et al., U.S. 6005096.

У певних варіантах здійснення сполуки, які націлюються на нуклеїнову кислоту PCSK9, містять одну або декілька модифікованих нуклеїнових основ. У певних варіантах здійснення модифікована нуклеїнова основа являє собою 5'-метилцитозин. У певних варіантах здійснення кожний цитозин являє собою 5-метилцитозин.

3. Модифіковані міжнуклеозидні зв'язки

Міжнуклеозидний зв'язок у РНК і ДНК, що зустрічається в природі, являє собою 3'-5'-фосфодіестерний зв'язок. У певних варіантах здійснення сполуки, описані в даному документі, які мають один або декілька модифікованих, тобто таких, що не зустрічаються в природі, міжнуклеозидних зв'язків, найчастіше є більш переважними, ніж сполуки з міжнуклеозидними зв'язками, що зустрічаються в природі, завдяки їхнім бажаним властивостям, таким як, наприклад, підвищене поглинання клітинами, підвищена спорідненість із нуклеїновими кислотами-мішенями та збільшена стабільність у присутності нуклеаз.

У певних варіантах здійснення сполуки, що націлюються на нуклеїнову кислоту PCSK9, містять один або декілька модифікованих міжнуклеозидних зв'язків. У певних варіантах здійснення модифіковані міжнуклеозидні зв'язки являють собою фосфотіоатні зв'язки. У певних варіантах здійснення кожний міжнуклеозидний зв'язок антисенсової сполуки являє собою фосфотіоатний міжнуклеозидний зв'язок.

У певних варіантах здійснення сполуки, описані в даному документі, містять олігонуклеотиди. Олігонуклеотиди з модифікованими міжнуклеозидними зв'язками містять міжнуклеозидні зв'язки, в яких зберігається атом фосфору, а також міжнуклеозидні зв'язки, які не мають атома фосфору. Ілюстративні міжнуклеозидні зв'язки, що містять фосфор, включають без обмеження фосфодіестерні, фосфотриестерні, метилфосфонатні, фосфорамідатні й фосфотіоатні зв'язки. Добре відомі способи одержання зв'язків, що містять фосфор і не містять фосфор.

У певних варіантах здійснення нуклеозиди модифікованих олігонуклеотидів можуть бути зв'язані один з одним за допомогою будь-якого міжнуклеозидного зв'язку. Два основні класи міжнуклеозидних зв'язувальних груп визначаються наявністю або відсутністю атома фосфору. Ілюстративні міжнуклеозидні зв'язки, що містять фосфор, включають у себе без обмежень фосфатні зв'язки, які охоплюють фосфодіестерний зв'язок ("P=O") (що також називаються немодифікованими зв'язками або зв'язками, що зустрічаються в природі), фосфотриестерні, метилфосфонатні, фосфорамідатні, а також фосфотіоатні ("P=S") і фосфодитіоатні ("HS-P=S") зв'язки. Ілюстративні міжнуклеозидні зв'язувальні групи, що не містять фосфор, включають без обмеження метиленметилюміногрупу (-CH₂-N(CH₃)-O-CH₂-), тіодіестерну, тіонокарбаматну (-O-C(=O)(NH)-S-); силосанову (-O-SiH₂-O-) і N, N'-диметилгідразинову (-CH₂-N(CH₃)-N(CH₃)-) групи. Модифіковані міжнуклеозидні зв'язки, на відміну від фосфатних зв'язків, що зустрічаються в природі, можна використовувати для зміни, здебільшого збільшення, стійкості олігонуклеотиду до дії нуклеаз. У певних варіантах здійснення міжнуклеозидні зв'язки, що мають хіральний атом, можна одержувати у вигляді рацемічної суміші або у вигляді окремих енантіомерів. Ілюстративні хіральні міжнуклеозидні зв'язки включають без обмеження алкілфосфонатні й фосфотіоатні зв'язки. Фахівцям у даній галузі добре відомі способи одержання міжнуклеозидних зв'язків, що містять фосфор і не містять фосфор.

Нейтральні міжнуклеозидні зв'язки включають без обмеження фосфотриестерні, метилфосфонатні зв'язки, MMI (3'-CH₂-N(CH₃)-O-5'), 3-амідний (3'-CH₂-C(=O)-N(H)-5'), 4-амідний (3'-CH₂-N(H)-C(=O)-5'), формацетальний (3'-O-CH₂-O-5'), метоксипропільний і тіоформацетальний зв'язки (3'-S-CH₂-O-5'). Додаткові нейтральні міжнуклеозидні зв'язки включають неіонні зв'язки, що включають силосановий (діалкілсилосановий), карбоксилатний естерний, карбоксамідний, сульфідний, сульфонатний естерний й амідні зв'язки (див., наприклад: Carbohydrate Modifications in Antisense Research; Y.S. Sanghvi and P.D. Cook, Eds., ACS Symposium Series 580; Chapters 3 and 4, 40-65). Додаткові нейтральні міжнуклеозидні зв'язки включають неіонні зв'язки, що містять комбінацію складових частин N, O, S і CH₂.

У певних варіантах здійснення олігонуклеотиди містять модифіковані міжнуклеозидні зв'язки, розташовані уздовж олігонуклеотиду або його ділянки у вигляді визначеної характерної ділянки або мотиву з модифікованих міжнуклеозидних зв'язків. У певних варіантах здійснення міжнуклеозидні зв'язки розташовані у вигляді мотиву, що містить геп. У таких варіантах здійснення міжнуклеозидні зв'язки в кожній із двох флангових ділянок відрізняються від міжнуклеозидних зв'язків у ділянці гепу. У певних варіантах здійснення міжнуклеозидні зв'язки у флангах є фосфодіестерними, а міжнуклеозидні зв'язки в гепі є фосфотіоатними. Нуклеозидний мотив вибирають незалежно, так що такі олігонуклеотиди, що мають мотив із міжнуклеозидних зв'язків, який містить геп, можуть мати або не мати нуклеозидний мотив, що містить геп, і якщо вони дійсно мають нуклеозидний мотив, що містить геп, то довжина флангів і гепу може бути або не бути однаковою.

У певних варіантах здійснення олігонуклеотиди містять ділянку, що має мотив, який чергується, із міжнуклеозидних зв'язків. У певних варіантах здійснення олігонуклеотиди містять ділянку з однорідно модифікованими міжнуклеозидними зв'язками. У певних подібних варіантах здійснення олігонуклеотид містить ділянку, що має однорідні зв'язки, які являють собою фосфотіоатні міжнуклеозидні зв'язки. У певних варіантах здійснення олігонуклеотид має однорідні фосфотіоатні зв'язки. У певних варіантах здійснення кожний міжнуклеозидний зв'язок олігонуклеотиду вибраний із фосфодіестерного і фосфотіоатного. У певних варіантах здійснення кожний міжнуклеозидний зв'язок олігонуклеотиду вибраний із фосфодіестерного і фосфотіоатного, і щонайменше один міжнуклеозидний зв'язок є фосфотіоатним.

У певних варіантах здійснення олігонуклеотид містить щонайменше 6 фосфотіоатних міжнуклеозидних зв'язків. У певних варіантах здійснення олігонуклеотид містить щонайменше 8 фосфотіоатних міжнуклеозидних зв'язків. У певних варіантах здійснення олігонуклеотид містить щонайменше 10 фосфотіоатних міжнуклеозидних зв'язків. У певних варіантах здійснення олігонуклеотид містить щонайменше один блок, що складається з щонайменше 6 послідовно розташованих фосфотіоатних міжнуклеозидних зв'язків. У певних варіантах здійснення олігонуклеотид містить щонайменше один блок, що складається з щонайменше 8 послідовно розташованих фосфотіоатних міжнуклеозидних зв'язків. У певних варіантах здійснення олігонуклеотид містить щонайменше один блок, що складається з щонайменше 10 послідовно розташованих фосфотіоатних міжнуклеозидних зв'язків. У певних варіантах здійснення олігонуклеотид містить щонайменше блок, що складається з щонайменше 12 послідовно розташованих фосфотіоатних міжнуклеозидних зв'язків. У певних подібних варіантах здійснення щонайменше один такий блок розташований на 3'-кінці олігонуклеотиду. У певних подібних

варіантах здійснення щонайменше один такий блок розташований у межах 3 нуклеозидів на 3'-кінці олігонуклеотиду.

У певних варіантах здійснення олігонуклеотиди містять один або декілька метилфосфонатних зв'язків. У певних варіантах здійснення олігонуклеотиди, що мають гепмерний нуклеозидний мотив, містять мотив зі зв'язків, що містить зв'язки, усі з яких є фосфотіоатними, за винятком одного або двох метилфосфонатних зв'язків. У певних варіантах здійснення один метилфосфонатний зв'язок перебуває в центральному гепі олігонуклеотиду, що має гепмерний нуклеозидний мотив.

У певних варіантах здійснення бажано впорядкувати кількість фосфотіоатних міжнуклеозидних зв'язків і фосфодіестерних міжнуклеозидних зв'язків для збереження стійкості до дії нуклеаз. У певних варіантах здійснення бажано впорядкувати кількість і положення фосфотіоатних міжнуклеозидних зв'язків і кількість і положення фосфодіестерних міжнуклеозидних зв'язків для збереження стійкості до дії нуклеаз. У певних варіантах здійснення кількість фосфотіоатних міжнуклеозидних зв'язків можна зменшити, а кількість фосфодіестерних міжнуклеозидних зв'язків можна збільшити. У певних варіантах здійснення кількість фосфотіоатних міжнуклеозидних зв'язків можна зменшити, а кількість фосфодіестерних міжнуклеозидних зв'язків можна збільшити, при цьому, як і раніше, зберігаючи стійкість до дії нуклеаз. У певних варіантах здійснення бажано зменшити кількість фосфотіоатних міжнуклеозидних зв'язків, при цьому підтримуючи стійкість до дії нуклеаз. У певних варіантах здійснення бажано збільшити кількість фосфодіестерних міжнуклеозидних зв'язків, при цьому підтримуючи стійкість до дії нуклеаз.

4. Деякі мотиви

У певних варіантах здійснення сполуки, описані в даному документі, містять олігонуклеотиди. Олігонуклеотиди можуть мати мотив, наприклад, характерну ділянку з немодифікованих і/або модифікованих цукрових компонентів, нуклеїнових основ і/або міжнуклеозидних зв'язків. У певних варіантах здійснення модифіковані олігонуклеотиди містять один або декілька модифікованих нуклеозидів, що містять модифікований цукор. У певних варіантах здійснення модифіковані олігонуклеотиди містять один або декілька модифікованих нуклеозидів, що містять модифіковану нуклеїнову основу. У певних варіантах здійснення модифіковані олігонуклеотиди містять один або декілька модифікованих міжнуклеозидних зв'язків. У таких варіантах здійснення характерну ділянку або мотив визначають модифіковані, немодифіковані й модифіковані різними способами цукрові компоненти, нуклеїнові основи й/або міжнуклеозидні зв'язки модифікованого олігонуклеотиду. У певних варіантах здійснення кожна характерна ділянка із цукрових компонентів, нуклеїнових основ і міжнуклеозидних зв'язків є незалежною від інших. Таким чином, модифікований олігонуклеотид можна описати за допомогою його мотиву із цукрів, мотиву з нуклеїнових основ і/або мотиву з міжнуклеозидних зв'язків (як використовується в даному документі, мотив із нуклеїнових основ описує модифікації нуклеїнових основ незалежно від послідовності нуклеїнових основ).

а. Деякі мотиви із цукрів

У певних варіантах здійснення сполуки, описані в даному документі, містять олігонуклеотиди. У певних варіантах здійснення олігонуклеотиди містять один або декілька типів модифікованих цукрових і/або немодифікованих цукрових компонентів, розташованих уздовж олігонуклеотиду або його ділянки у вигляді визначеної характерної ділянки або мотиву із цукрів. У деяких випадках такі мотиви із цукрів включають без обмеження будь-які обговорювані в даному документі модифікації цукрів.

У певних варіантах здійснення модифіковані олігонуклеотиди містять ділянку, що має гепмерний мотив, яка містить дві зовнішні ділянки, або "фланги", і центральну або внутрішню ділянку, або "геп", або складаються з неї. Три ділянки гепмерного мотиву (5'-фланг, геп і 3'-фланг) утворюють безперервну послідовність нуклеозидів, в якій щонайменше деякі цукрові компоненти нуклеозидів кожного із флангів відрізняються від щонайменше деяких цукрових компонентів нуклеозидів гепу. Зокрема, щонайменше цукрові компоненти нуклеозидів кожного флангу, які розташовуються найближче до гепу (найбільш крайнього 3'-кінцевого нуклеозиду 5'-флангу та найбільш крайнього 5'-кінцевого нуклеозиду 3'-флангу), відрізняються від цукрових компонентів сусідніх нуклеозидів гепу, що в такий спосіб визначає межу між флангами й гепом (тобто точку зчленування флангу й гепу). У певних варіантах здійснення всі цукрові компоненти в гепі є однаковими. У певних варіантах здійснення геп містить один або декілька нуклеозидів, що мають цукровий компонент, який відрізняється від цукрового компонента одного або декількох інших нуклеозидів гепу. У певних варіантах здійснення всі цукрові мотиви двох флангів є однаковими (симетричний гепмер). У певних варіантах здійснення цукровий мотив 5'-флангу відрізняється від цукрового мотиву 3'-флангу (асиметричний гепмер).

У певних варіантах здійснення фланги гепмера містять 1-5 нуклеозидів. У певних варіантах здійснення фланги гепмера містять 2-5 нуклеозидів. У певних варіантах здійснення фланги гепмера містять 3-5 нуклеозидів. У певних варіантах здійснення всі нуклеозиди гепмера є модифікованими нуклеозидами.

5 У певних варіантах здійснення геп гепмера містить 7-12 нуклеозидів. У певних варіантах здійснення геп гепмера містить 7-10 нуклеозидів. У певних варіантах здійснення геп гепмера містить 8-10 нуклеозидів. У певних варіантах здійснення геп гепмера містить 10 нуклеозидів. У певному варіанті здійснення кожний нуклеозид гепа гепмера є немодифікованим 2'-дезоксинуклеозидом.

10 У певних варіантах здійснення гепмер є дезоксигепмером. У таких варіантах здійснення нуклеозиди з боку гепа від кожної точки зчленування флангу й гепа є немодифікованими 2'-дезоксинуклеозидами, а нуклеозиди з боків флангу від кожної точки зчленування флангу й гепа є модифікованими нуклеозидами. У певних подібних варіантах здійснення кожний нуклеозид гепа є немодифікованим 2'-дезоксинуклеозидом. У певних подібних варіантах здійснення

15 кожний нуклеозид кожного флангу є модифікованим нуклеозидом.
У певних варіантах здійснення модифікований олігонуклеотид має повністю модифікований мотив із цукрів, при цьому кожний нуклеозид модифікованого олігонуклеотиду містить модифікований цукровий компонент. У певних варіантах здійснення модифіковані олігонуклеотиди містять ділянку, що має повністю модифікований мотив із цукрів, або
20 складаються з неї, при цьому кожний нуклеозид ділянки містить модифікований цукровий компонент. У певних варіантах здійснення модифіковані олігонуклеотиди містять ділянку, що має повністю модифікований мотив із цукрів, або складаються з неї, при цьому кожний нуклеозид у повністю модифікованій ділянці містить однаковий модифікований цукровий компонент, і така ділянка називається в даному документі однорідно модифікованим мотивом із
25 цукрів. У певних варіантах здійснення повністю модифікований олігонуклеотид є однорідно модифікованим олігонуклеотидом. У певних варіантах здійснення кожний нуклеозид однорідно модифікованого олігонуклеотиду містить однакову 2'-модифікацію.

У певних варіантах здійснення модифікований олігонуклеотид може містити мотив із цукрів, описаний у Swayze et al., US2010/0197762; Freier et al., US2014/0107330; Freier et al.,
30 US2015/0184153 і Seth et al., US2015/0267195, кожний з яких включений за допомогою посилання у всій своїй повноті.

b. Деякі мотиви з нуклеїнових основ

У певних варіантах здійснення сполуки, описані в даному документі, містять олігонуклеотиди. У певних варіантах здійснення олігонуклеотиди містять модифіковані й/або
35 немодифіковані нуклеїнові основи, розташовані уздовж олігонуклеотиду або його ділянки у вигляді визначеної характерної ділянки або мотиву. У певних варіантах здійснення кожна нуклеїнова основа є модифікованою. У певних варіантах здійснення жодна з нуклеїнових основ не є модифікованою. У певних варіантах здійснення кожний пурин або кожний піримідин є модифікованим. У певних варіантах здійснення кожний аденін є модифікованим. У певних
40 варіантах здійснення кожний гуанін є модифікованим. У певних варіантах здійснення кожний тимін є модифікованим. У певних варіантах здійснення кожний урацил є модифікованим. У певних варіантах здійснення кожний цитозин є модифікованим. У певних варіантах здійснення деякі або всі цитозинові нуклеїнові основи в модифікованому олігонуклеотиді являють собою 5-метилцитозин.

45 У певних варіантах здійснення модифіковані олігонуклеотиди містять блок із модифікованих нуклеїнових основ. У певних подібних варіантах здійснення блок розташований на 3'-кінці олігонуклеотиду. У певних варіантах здійснення блок розташований у межах 3 нуклеозидів на 3'-кінці олігонуклеотиду. У певних варіантах здійснення блок перебуває на 5'-кінці олігонуклеотиду. У певних варіантах здійснення блок розташований у межах 3 нуклеозидів на
50 5'-кінці олігонуклеотиду.

У певних варіантах здійснення олігонуклеотиди, що мають гепмерний мотив, містять нуклеозид, який містить модифіковану нуклеїнову основу. У певних подібних варіантах здійснення один нуклеозид, що містить модифіковану нуклеїнову основу, перебуває в
55 центральному гепі олігонуклеотиду, що має гепмерний мотив. У певних подібних варіантах здійснення цукровий компонент зазначеного нуклеозиду являє собою 2'-дезоксирибозильний компонент. У певних варіантах здійснення модифікована нуклеїнова основа вибрана з 2-тіопіримідину та 5-пропінпіримідину.

c. Деякі мотиви з міжнуклеозидних зв'язків

У певних варіантах здійснення сполуки, описані в даному документі, містять
60 олігонуклеотиди. У певних варіантах здійснення олігонуклеотиди містять модифіковані й/або

немодифіковані міжнуклеозидні зв'язки, розташовані уздовж олігонуклеотиду або його ділянки у вигляді визначеної характерної ділянки або мотиву. У певних варіантах здійснення фактично кожна міжнуклеозидна зв'язувальна група являє собою фосфатний міжнуклеозидний зв'язок ($P=O$). У певних варіантах здійснення кожна міжнуклеозидна зв'язувальна група модифікованого олігонуклеотиду є фосфотіоатною ($P=S$). У певних варіантах здійснення кожна міжнуклеозидна зв'язувальна група модифікованого олігонуклеотиду незалежно вибрана з фосфотіоатного і фосфатного міжнуклеозидних зв'язків. У певних варіантах здійснення мотив із цукрів модифікованого олігонуклеотиду являє собою гепмер, а всі міжнуклеозидні зв'язки в гепі є модифікованими. У певних подібних варіантах здійснення деякі або всі міжнуклеозидні зв'язки у флангах є немодифікованими фосфатними зв'язками. У певних варіантах здійснення кінцеві міжнуклеозидні зв'язки є модифікованими.

5. Деякі модифіковані олігонуклеотиди

У певних варіантах здійснення сполуки, описані в даному документі, містять модифіковані олігонуклеотиди. У певних варіантах здійснення вищенаведені модифікації (цукрів, нуклеїнових основ, міжнуклеозидних зв'язків) включені до складу модифікованого олігонуклеотиду. У певних варіантах здійснення модифіковані олігонуклеотиди характеризуються за їхньою модифікацією, мотивами і значеннями загальної довжини. У певних варіантах здійснення кожний із таких параметрів є незалежним від інших. Таким чином, якщо не зазначене інше, кожний міжнуклеозидний зв'язок олігонуклеотиду, що має гепмерний мотив із цукрів, може бути модифікованим або немодифікованим і може відповідати або не відповідати гепмерному характеру модифікацій цукрів. Наприклад, міжнуклеозидні зв'язки у флангових ділянках гепмера із цукрів можуть бути однаковими або відрізнятися один від одного й можуть бути такими самими, як міжнуклеозидні зв'язки в ділянці гепа мотиву із цукрів, або відмінними від них. Аналогічно такі гепмерні олігонуклеотиди можуть містити одну або декілька модифікованих нуклеїнових основ незалежно від гепмерного характеру модифікацій цукрів. Крім того, у деяких випадках олігонуклеотид описується загальною довжиною або діапазоном довжин і довжинами або діапазонами довжин двох або більше ділянок (наприклад, ділянок із нуклеозидів, що мають указані модифікації цукрів), за таких обставин може бути можливим вибрати для кожного діапазону такі кількості, які в результаті забезпечують олігонуклеотид, що має загальну довжину, яка виходить за межі вказаного діапазону. За таких обставин повинні бути задоволені вимоги до обох елементів. Наприклад, у певних варіантах здійснення модифікований олігонуклеотид складається з 15-20 зв'язаних нуклеозидів і має мотив із цукрів, що складається з трьох ділянок, А, В і С, де ділянка А складається з 2-6 зв'язаних нуклеозидів, які мають указаний мотив із цукрів, ділянка В складається з 6-10 зв'язаних нуклеозидів, що мають указаний мотив із цукрів, і ділянка С складається з 2-6 зв'язаних нуклеозидів, які мають указаний мотив із цукрів. Такі варіанти здійснення не включають модифіковані олігонуклеотиди, в яких кожна з А і С складається з 6 зв'язаних нуклеозидів, а В складається з 10 зв'язаних нуклеозидів (незважаючи на те, що ці кількості нуклеозидів є припустимими згідно з вимогами до А, В і С), оскільки загальна довжина такого олігонуклеотиду становить 22, що перевищує верхню межу загальної довжини модифікованого олігонуклеотиду (20). У даному документі, якщо в описі олігонуклеотиду нічого не зазначається щодо одного або декількох параметрів, такий параметр не обмежений. Таким чином, модифікований олігонуклеотид, описуваний тільки як такий, що має гепмерний мотив із цукрів без додаткового опису, може мати будь-яку довжину, будь-який мотив із міжнуклеозидних зв'язків і будь-який мотив із нуклеїнових основ. Якщо не зазначене інше, усі модифікації є незалежними від послідовності нуклеїнових основ.

Деякі кон'юговані сполуки

У певних варіантах здійснення сполуки, описані в даному документі, містять олігонуклеотид (модифікований або немодифікований) і необов'язково одну або декілька кон'югованих груп і/або кінцевих груп або складаються з них. Кон'юговані групи складаються з одного або декількох кон'югованих компонентів і кон'югуювального лінкера, який зв'язує кон'югований компонент із олігонуклеотидом. Кон'юговані групи можуть бути приєднані до будь-якого одного або обох кінців олігонуклеотиду й/або в будь-якому внутрішньому положенні. У певних варіантах здійснення кон'юговані групи приєднані до нуклеозиду модифікованого олігонуклеотиду в 2'-положенні. У певних варіантах здійснення кон'юговані групи, приєднані до будь-якого одного або обох кінців олігонуклеотиду, є кінцевими групами. У певних подібних варіантах здійснення кон'юговані групи або кінцеві групи приєднані на 3'- і/або 5'-кінці олігонуклеотидів. У певних подібних варіантах здійснення кон'юговані групи (або кінцеві групи) приєднані на 3'-кінці олігонуклеотидів. У певних варіантах здійснення кон'юговані групи приєднані біля 3'-кінця олігонуклеотидів. У певних варіантах здійснення кон'юговані групи (або кінцеві групи) приєднані на 5'-кінці олігонуклеотидів. У певних варіантах здійснення кон'юговані групи приєднані біля 5'-

кінця олігонуклеотидів.

У певних варіантах здійснення олігонуклеотид є модифікованим. У певних варіантах здійснення олігонуклеотид сполуки має послідовність нуклеїнових основ, яка комплементарна нуклеїновій кислоті-мішені. У певних варіантах здійснення олігонуклеотиди є комплементарними матричній РНК (mRNA). У певних варіантах здійснення олігонуклеотиди є комплементарними сенсовому транскрипту.

Приклади кінцевих груп включають без обмеження кон'юговані групи, кеп-групи, фосфатні компоненти, захисні групи, модифіковані або немодифіковані нуклеозиди й два або більше нуклеозидів, які незалежно є модифікованими або немодифікованими.

А. Деякі кон'юговані групи

У певних варіантах здійснення до олігонуклеотидів ковалентно приєднані одна або декілька кон'югованих груп. У певних варіантах здійснення кон'юговані групи модифікують одну або декілька властивостей олігонуклеотиду, до якого вони приєднані, у тому числі без обмеження фармакодинамічні характеристики, фармакокінетичні характеристики, стабільність, зв'язування, усмоктування, розподіл у тканинах, розподіл у клітинах, поглинання клітинами, заряд і кліренс. У певних варіантах здійснення кон'юговані групи надають нову властивість олігонуклеотиду, до якого вони приєднані, наприклад, флуорофори або репортерні групи забезпечують виявлення олігонуклеотиду.

Деякі кон'юговані групи і кон'юговані компоненти були описані раніше, наприклад: холестериновий компонент (Letsinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1989, 86, 6553-6556), холева кислота (Manoharan et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1994, 4, 1053-1060), тіоетер, наприклад, гексил-S-третилтіол (Manoharan et al., Ann. N.Y. Acad. Sci., 1992, 660, 306-309; Manoharan et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1993, 3, 2765-2770), тіохолестерин (Oberhauser et al., Nucl. Acids Res., 1992, 20, 533-538), аліфатичний ланцюг, наприклад, додекандіолові або ундецилові залишки (Saison-Behmoaras et al., EMBO J., 1991, 10, 1111-1118; Kabanov et al., FEBS Lett., 1990, 259, 327-330; Svinarchuk et al., Biochimie, 1993, 75, 49-54), фосфоліпід, наприклад, дигексадецил-рац-гліцерин або 1,2-ди-О-гексадецил-рац-гліцеро-3-Н-фосфонат триетиламонію (Manoharan et al., Tetrahedron Lett., 1995, 36, 3651-3654; Shea et al., Nucl. Acids Res., 1990, 18, 3777-3783), поліамін або ланцюг поліетиленгліколю (Manoharan et al., Nucleosides & Nucleotides, 1995, 14, 969-973) або адамантаноцтова кислота, пальмітиловий компонент (Mishra et al., Biochim. Biophys. Acta, 1995, 1264, 229-237), октадециламіновий або гексиламінокарбонілоксихолестериновий компонент (Crooke et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996, i, 923-937), токоферольна група (Nishina et al., Molecular Therapy Nucleic Acids, 2015, 4, e220; doi:10.1038/mtna.2014.72 і Nishina et al., Molecular Therapy, 2008, 16, 734-740) або кластер GalNAc (наприклад, WO2014/179620).

1. Кон'юговані компоненти

Кон'юговані компоненти включають без обмеження інтеркалятори, репортерні молекули, поліаміни, поліаміди, пептиди, вуглеводи (наприклад, GalNAc), вітамінні компоненти, поліетиленгліколі, тіоетери, поліетери, холестерини, тіохолестерини, компоненти, що являють собою холеву кислоту, фолат, ліпіди, фосфоліпіди, біотин, феназин, фенантридин, антрахінон, адамантан, акридин, флуоресцеїни, родаміни, кумарини, флуорофори й барвники.

У певних варіантах здійснення кон'югований компонент містить діючу лікарську речовину, наприклад, аспірин, варфарин, фенілбутазон, ібупрофен, супрофен, фенбуфен, кетопрофен, (S)-(+)-пранопрофен, карпрофен, дансилсаркозин, 2,3,5-трийодбензойну кислоту, фінголімод, флуфенамінову кислоту, фолінову кислоту, бензотіадіазид, хлортіазид, діазепін, індометинин, барбітурат, цефалоспорин, сульфамідний лікарський засіб, антидіабетичний засіб, антибактеріальний засіб або антибіотик.

2. Кон'югувальні лінкери

Кон'юговані компоненти приєднані до олігонуклеотидів за допомогою кон'югувальних лінкерів. У деяких сполуках кон'югована група являє собою одинарний хімічний зв'язок (тобто кон'югований компонент приєднаний до олігонуклеотиду за допомогою кон'югувального лінкера через одинарний зв'язок). У певних варіантах здійснення кон'югувальний лінкер містить ланцюгову структуру, таку як гідрокарбільний ланцюг, або олігомер із повторюваних ланок, таких як етиленгліколеві, нуклеозидні або амінокислотні ланки.

У певних варіантах здійснення кон'югувальний лінкер містить одну або декілька груп, вибраних з алкільної, аміно, оксо, амідної, дисульфідної, поліетиленгліколевої, етерної, тіоетерної і гідроксиламіно. У певних подібних варіантах здійснення кон'югувальний лінкер містить групи, вибрані з алкільної, аміно-, оксо-, амідної та етерної груп. У певних варіантах здійснення кон'югувальний лінкер містить групи, вибрані з алкільної і амідної груп. У певних варіантах здійснення кон'югувальний лінкер містить групи, вибрані з алкільної та етерної груп. У

певних варіантах здійснення кон'югувальний лінкер містить щонайменше один компонент, який містить фосфор. У певних варіантах здійснення кон'югувальний лінкер містить щонайменше одну фосфатну групу. У певних варіантах здійснення кон'югувальний лінкер містить щонайменше одну нейтральну зв'язувальну групу.

У певних варіантах здійснення кон'югувальні лінкери, у тому числі описані вище кон'югувальні лінкери, являють собою біфункціональні зв'язувальні компоненти, наприклад, відомі з рівня техніки як застосовні для приєднання кон'югованих груп до вихідних сполук, таких як олігонуклеотиди, передбачені в даному документі. Як правило, біфункціональний зв'язувальний компонент містить щонайменше дві функціональні групи. Одна з функціональних груп вибрана для зв'язування з конкретним сайтом у сполуці, а інша вибрана для зв'язування з кон'югованою групою. Приклади функціональних груп, використовуваних у біфункціональному зв'язувальному компоненті, включають без обмеження електрофіли для вступу в реакцію з нуклеофільними групами й нуклеофіли для вступу в реакцію з електрофільними групами. У певних варіантах здійснення біфункціональні зв'язувальні компоненти містять одну або декілька груп, вибраних з аміно, гідроксилу, карбонової кислоти, тіолу, алкілу, алкенілу й алкінілу.

Приклади кон'югувальних лінкерів включають без обмеження піролідін, 8-аміно-3,6-діоксаоктанову кислоту (ADO), сукцинімідил-4-(N-малеїмідометил)циклогексан-1-карбоксилат (SMCC) і 6-аміногексанову кислоту (AHX або АНА). Інші кон'югувальні лінкери включають без обмеження заміщений або незаміщений C₁-C₁₀-алкіл, заміщений або незаміщений C₂-C₁₀-алкеніл або заміщений або незаміщений C₂-C₁₀-алкініл, де необмежувальний перелік переважних замісних груп включає гідроксил, аміно, алкокси, карбокси, бензил, феніл, нітро, тіол, тіоалкокси, галоген, алкіл, арил, алкеніл та алкініл.

У певних варіантах здійснення кон'югувальні лінкери містять 1-10 лінкерних нуклеозидів. У певних варіантах здійснення такі лінкерні нуклеозиди є модифікованими нуклеозидами. У певних варіантах здійснення такі лінкерні нуклеозиди містять модифікований цукровий компонент. У певних варіантах здійснення лінкерні нуклеозиди є немодифікованими. У певних варіантах здійснення лінкерні нуклеозиди містять необов'язково захищену гетероциклічну основу, вибрану з пурину, заміщеного пурину, піримідину або заміщеного піримідину. У певних варіантах здійснення розщеплюваний компонент являє собою нуклеозид, вибраний з урацилу, тиміну, цитозину, 4-N-бензоїлцитозину, 5-метилцитозину, 4-N-бензоїл-5-метилцитозину, аденіну, 6-N-бензоїладеніну, гуаніну та 2-N-ізобутирилгуаніну. Як правило, бажано, щоб лінкерні нуклеозиди відщеплювалися від сполуки після того, як вона досягне тканини-мішені. Відповідно, лінкерні нуклеозиди, як правило, зв'язані один з одним і з іншою частиною сполуки за допомогою розщеплюваних зв'язків. У певних варіантах здійснення такі розщеплювані зв'язки являють собою фосфодіестерні зв'язки.

У даному документі лінкерні нуклеозиди не вважаються частиною олігонуклеотиду. Відповідно, у варіантах здійснення, в яких сполука містить олігонуклеотид, що складається зі зв'язаних нуклеозидів у зазначеній кількості або діапазоні кількостей і/або характеризується зазначеним відсотком комплементарності щодо еталонної нуклеїнової кислоти, і сполука також містить кон'юговану групу, що містить кон'югувальний лінкер, який містить лінкерні нуклеозиди, ці лінкерні нуклеозиди не враховуються під час визначення довжини олігонуклеотиду й не використовуються під час визначення відсотка комплементарності олігонуклеотиду щодо еталонної нуклеїнової кислоти. Наприклад, сполука може містити (1) модифікований олігонуклеотид, що складається з 8-30 нуклеозидів, і (2) кон'юговану групу, що містить 1-10 лінкерних нуклеозидів, суміжних із нуклеозидами модифікованого олігонуклеотиду. Загальна кількість суміжних зв'язаних нуклеозидів у такій сполуці перевищує 30. Альтернативно сполука може містити модифікований олігонуклеотид, що складається з 8-30 нуклеозидів, і не містити кон'юговану групу. Загальна кількість суміжних зв'язаних нуклеозидів у такій сполуці не перевищує 30. Якщо не зазначене інше, кон'югувальні лінкери містять не більше ніж 10 лінкерних нуклеозидів. У певних варіантах здійснення кон'югувальні лінкери містять не більше ніж 5 лінкерних нуклеозидів. У певних варіантах здійснення кон'югувальні лінкери містять не більше ніж 3 лінкерних нуклеозиди. У певних варіантах здійснення кон'югувальні лінкери містять не більше ніж 2 лінкерних нуклеозиди. У певних варіантах здійснення кон'югувальні лінкери містять не більше ніж 1 лінкерний нуклеозид.

У певних варіантах здійснення бажано, щоб кон'югована група відщеплювалася від олігонуклеотиду. Наприклад, за певних обставин сполуки, що містять конкретний кон'югований компонент, ліпше поглинаються клітинами конкретного типу, однак після поглинання сполуки бажано, щоб кон'югована група відщеплювалася із вивільненням некон'югованого або вихідного олігонуклеотиду. Таким чином, деякі кон'югати можуть містити один або декілька розщеплюваних компонентів, як правило, у складі кон'югувального лінкера. У певних варіантах

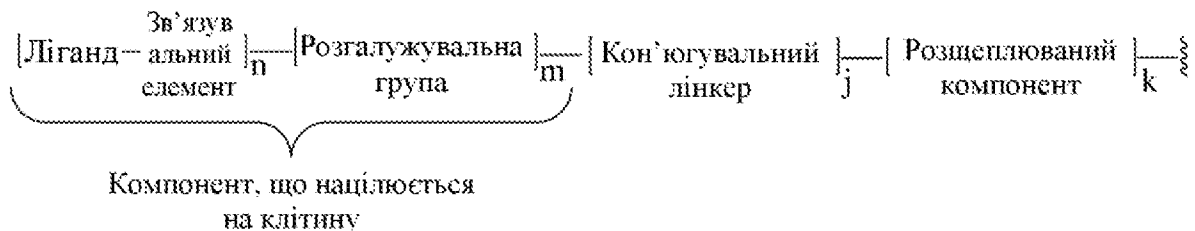
здійснення розщеплюваний компонент являє собою розщеплюваний зв'язок. У певних варіантах здійснення розщеплюваний компонент являє собою групу атомів, що містить щонайменше один розщеплюваний зв'язок. У певних варіантах здійснення розщеплюваний компонент містить групу атомів, що має один, два, три, чотири або більше від чотирьох розщеплюваних зв'язків. У певних варіантах здійснення розщеплюваний компонент вибірково розщеплюється всередині клітинного або субклітинного компартмента, такого як лізосома. У певних варіантах здійснення розщеплюваний компонент вибірково розщеплюється ендогенними ферментами, такими як нуклеази.

У певних варіантах здійснення розщеплюваний зв'язок вибраний з амідного, естерного, етерного, одного або обох естерних у фосфодіестерному зв'язку, фосфоестерного, карбаматного або дисульфідного. У певних варіантах здійснення розщеплюваний зв'язок є одним або обома з естерних у фосфодіестерному зв'язку. У певних варіантах здійснення розщеплюваний компонент містить фосфат або фосфодіестер. У певних варіантах здійснення розщеплюваний компонент являє собою фосфатний зв'язок між олігонуклеотидом і кон'югованим компонентом або кон'югованою групою.

У певних варіантах здійснення розщеплюваний компонент містить один або декілька лінкерних нуклеозидів або складається з них. У певних подібних варіантах здійснення один або декілька лінкерних нуклеозидів зв'язані один з одним та/або з іншою частиною сполуки за допомогою розщеплюваних зв'язків. У певних варіантах здійснення такі розщеплювані зв'язки являють собою немодифіковані фосфодіестерні зв'язки. У певних варіантах здійснення розщеплюваний компонент являє собою 2'-дезоксинуклеозид, який приєднаний до 3'- або до 5'-кінцевого нуклеозиду олігонуклеотиду за допомогою фосфатного міжнуклеозидного зв'язку й ковалентно приєднаний до іншої частини кон'югуювального лінкера або кон'югованого компонента за допомогою фосфатного або фосфотіоатного зв'язку. У певних подібних варіантах здійснення розщеплюваний компонент являє собою 2'-дезоксиденозин.

3. Деякі кон'юговані компоненти, що націлюються на клітину

У певних варіантах здійснення кон'югована група містить кон'югований компонент, що націлюється на клітину. У певних варіантах здійснення кон'югована група має загальну формулу:



де n дорівнює від 1 до приблизно 3, m дорівнює 0, якщо n дорівнює 1, m дорівнює 1, якщо n дорівнює 2 або більше, j дорівнює 1 або 0, i k дорівнює 1 або 0.

У певних варіантах здійснення n дорівнює 1, j дорівнює 1, i k дорівнює 0. У певних варіантах здійснення n дорівнює 1, j дорівнює 0, i k дорівнює 1. У певних варіантах здійснення n дорівнює 1, j дорівнює 1, i k дорівнює 1. У певних варіантах здійснення n дорівнює 2, j дорівнює 1, i k дорівнює 0. У певних варіантах здійснення n дорівнює 2, j дорівнює 0, i k дорівнює 1. У певних варіантах здійснення n дорівнює 2, j дорівнює 1, i k дорівнює 1. У певних варіантах здійснення n дорівнює 3, j дорівнює 1, i k дорівнює 0. У певних варіантах здійснення n дорівнює 3, j дорівнює 0, i k дорівнює 1. У певних варіантах здійснення n дорівнює 3, j дорівнює 1, i k дорівнює 1.

У певних варіантах здійснення кон'юговані групи містять компоненти, що націлюються на клітину, які мають щонайменше один зв'язаний ліганд. У певних варіантах здійснення компоненти, що націлюються на клітину, містять два зв'язані ліганди, ковалентно приєднані до групи, що розгалужується. У певних варіантах здійснення компоненти, що націлюються на клітину, містять три зв'язані ліганди, ковалентно приєднані до групи, що розгалужується.

У певних варіантах здійснення компонент, що націлюється на клітину, містить групу, що розгалужується, яка містить одну або декілька груп, вибраних з алкільної, аміно-, оксо-, амідної, дисульфідної, поліетиленгліколевої, етерної, тіоетерної й гідроксиламіногрупи. У певних варіантах здійснення група, що розгалужується, містить розгалужену аліфатичну групу, яка містить групи, вибрані з алкільної, аміно-, оксо-, амідної, дисульфідної, поліетиленгліколевої, етерної, тіоетерної й гідроксиламіногрупи. У певних подібних варіантах здійснення розгалужена аліфатична група містить групи, вибрані з алкільної, аміно-, оксо-, амідної й етерної групи. У певних подібних варіантах здійснення розгалужена аліфатична група містить групи, вибрані з

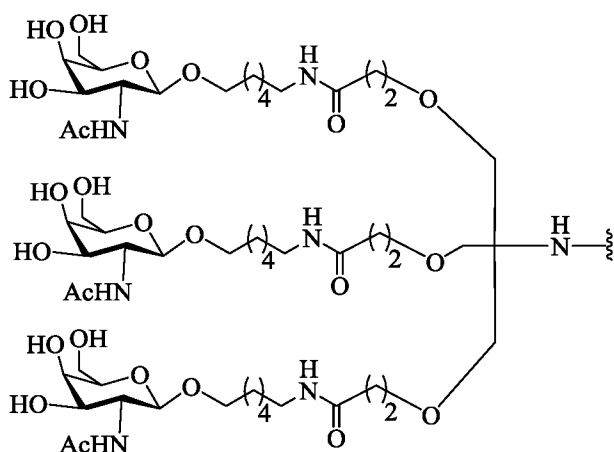
алкільної, аміно- й етерної групи. У певних подібних варіантах здійснення розгалужена аліфатична група містить групи, вибрані з алкільної й етерної групи. У певних варіантах здійснення група, що розгалужується, містить моно- або поліциклічну кільцеву систему.

У певних варіантах здійснення кожний зв'язувальний елемент компонента, що націлюється на клітину, містить одну або декілька груп, вибраних з алкільної, заміщеної алкільної, етерної, тіоетерної, дисульфідної, аміно, оксо, амідної, фосфодіестерної й поліетиленгліколевої у будь-якій комбінації. У певних варіантах здійснення кожний зв'язувальний елемент являє собою лінійну аліфатичну групу, що містить одну або декілька груп, вибраних з алкільної, етерної, тіоетерної, дисульфідної, аміно, оксо, амідної й поліетиленгліколевої у будь-якій комбінації. У певних варіантах здійснення кожний зв'язувальний елемент являє собою лінійну аліфатичну групу, що містить одну або декілька груп, вибраних з алкільної, фосфодіестерної, етерної, аміно, оксо й амідної у будь-якій комбінації. У певних варіантах здійснення кожний зв'язувальний елемент являє собою лінійну аліфатичну групу, що містить одну або декілька груп, вибраних з алкільної, аміно й оксо в будь-якій комбінації. У певних варіантах здійснення кожний зв'язувальний елемент являє собою лінійну аліфатичну групу, що містить одну або декілька груп, вибраних з алкільної й оксо в будь-якій комбінації. У певних варіантах здійснення кожний зв'язувальний елемент являє собою лінійну аліфатичну групу, що містить одну або декілька груп, вибраних з алкільної і фосфодіестерної у будь-якій комбінації. У певних варіантах здійснення кожний зв'язувальний елемент містить щонайменше одну зв'язувальну групу, що містить фосфор, або нейтральну зв'язувальну групу. У певних варіантах здійснення кожний зв'язувальний елемент містить ланцюг довжиною від приблизно 6 до приблизно 20 атомів. У певних варіантах здійснення кожний зв'язувальний елемент містить ланцюг довжиною від приблизно 10 до приблизно 18 атомів. У певних варіантах здійснення кожний зв'язувальний елемент містить ланцюг довжиною приблизно 10 атомів.

У певних варіантах здійснення кожний ліганд компонента, що націлюється на клітину, характеризується спорідненістю з рецептором щонайменше одного типу на клітині-мішені. У певних варіантах здійснення кожний ліганд характеризується спорідненістю з рецептором щонайменше одного типу на поверхні клітини печінки ссавця. У певних варіантах здійснення кожний ліганд характеризується спорідненістю з асіалоглікопротеїновим рецептором печінки (ASGP-R). У певних варіантах здійснення кожний ліганд являє собою вуглевод. У певних варіантах здійснення кожний ліганд незалежно вибраний із галактози, N-ацетилгалактозаміну (GalNAc), манози, глюкози, глюкозаміну й фукози. У певних варіантах здійснення кожний ліганд являє собою N-ацетилгалактозамін (GalNAc). У певних варіантах здійснення компонент, що націлюється на клітину, містить 3 GalNAc-ліганди. У певних варіантах здійснення компонент, що націлюється на клітину, містить 2 GalNAc-ліганди. У певних варіантах здійснення компонент, що націлюється на клітину, містить 1 GalNAc-ліганд.

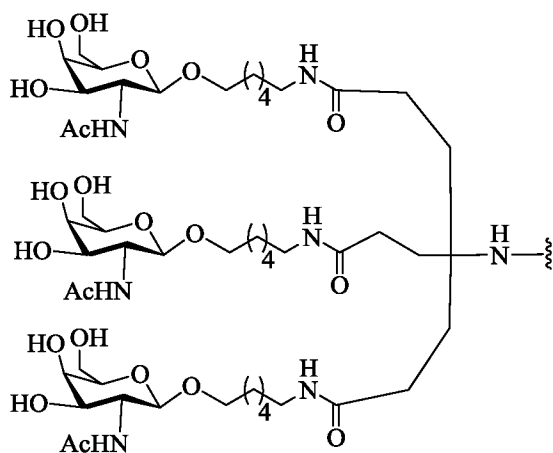
У певних варіантах здійснення кожний ліганд компонента, що націлюється на клітину, являє собою вуглевод, похідну вуглеводу, модифікований вуглевод, полісахарид, модифікований полісахарид або похідну полісахариду. У певних подібних варіантах здійснення кон'югована група містить вуглеводний кластер (див., наприклад, Maier et al., "Synthesis of Antisense Oligonucleotides Conjugated to a Multivalent Carbohydrate Cluster for Cellular Targeting", Bioconjugate Chemistry, 2003, 14, 18-29, або Rensen et al., "Design and Synthesis of Novel N-Acetylgalactosamine-Terminated Glycolipids for Targeting of Lipoproteins to the Hepatic Asialoglycoprotein Receptor", J. Med. Chem. 2004, 47, 5798-5808, які включені в даний документ за допомогою посилання у всій своїй повноті). У певних подібних варіантах здійснення кожний ліганд являє собою аміноцукор або тіоцукор. Наприклад, аміноцукри можуть бути вибрані з будь-якої кількості сполук, відомих із рівня техніки, таких як сіалова кислота, α -D-галактозамін, β -мурамова кислота, 2-дезоксид-2-метиламіно-L-глюкопіраноза, 4,6-дидезокси-4-формамідо-2,3-ди-O-метил-D-манопіраноза, 2-дезоксид-2-сульфоаміно-D-глюкопіраноза, і N-сульфо-D-глюкозамін, і N-гліколоїл- α -нейрамінова кислота. Наприклад, тіоцукри можуть бути вибрані з 5-тіо- β -D-глюкопіранози, метил-2,3,4-три-O-ацетил-1-тіо-6-O-третил- α -D-глюкопіранозиду, 4-тіо- β -D-галактопіранози та етил-3,4,6,7-тетра-O-ацетил-2-дезоксид-1,5-дитіо- α -D-глюкогептопіранозиду.

У певних варіантах здійснення кон'юговані групи містять компонент, що націлюється на клітину, який характеризується наступною формулою:



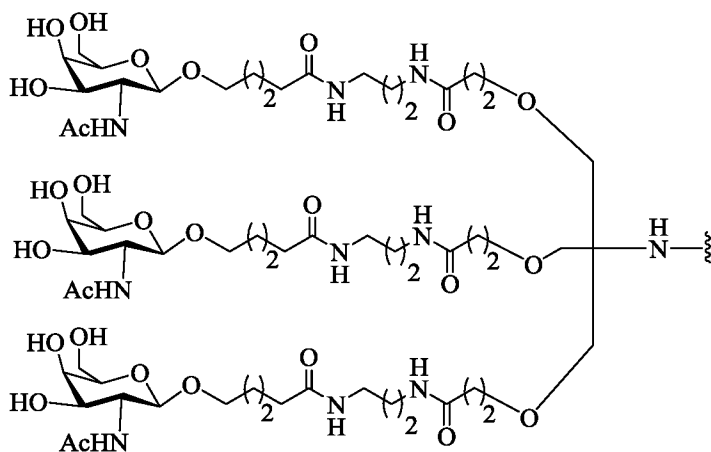
У певних варіантах здійснення кон'юговані групи містять компонент, що націлюється на клітину, який характеризується наступною формулою:

5



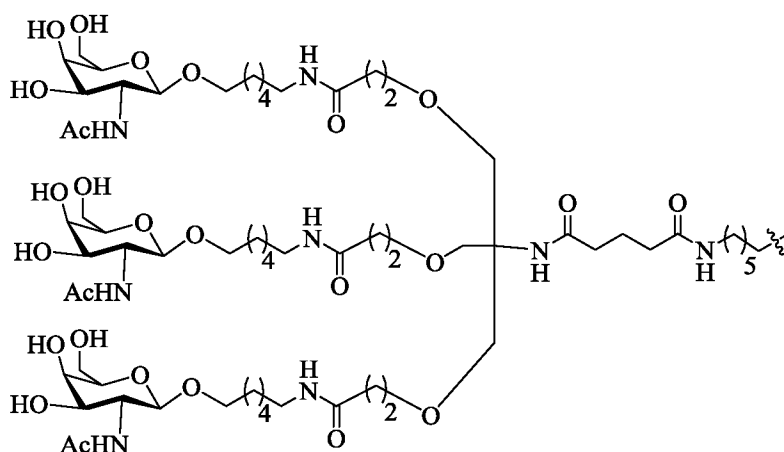
У певних варіантах здійснення кон'юговані групи містять компонент, що націлюється на клітину, який характеризується наступною формулою:

10



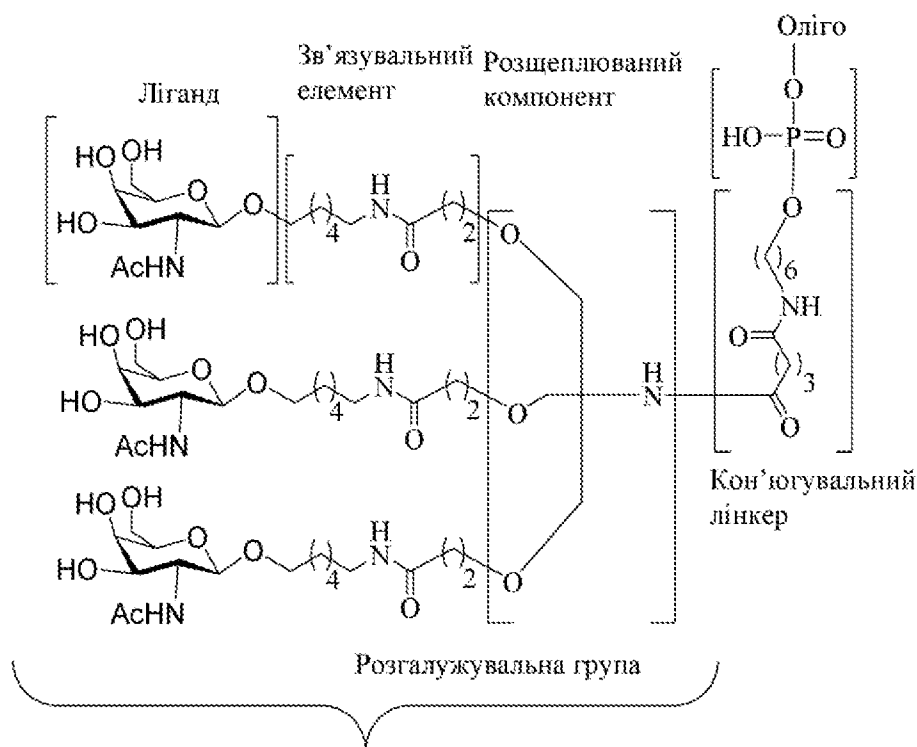
У певних варіантах здійснення сполуки, описані в даному документі, містять кон'юговану групу, описану в даному документі як "LICA-1". LICA-1 показана нижче без необов'язкового розщеплюваного компонента на кінці кон'югуювального лінкера:

15



У певних варіантах здійснення сполуки, описані в даному документі, містять LICA-1 і розщеплюваний компонент у складі кон'югуювального лінкера й мають наступну формулу:

5



Компонент, що націлюється на клітину

де оліго являє собою олігонуклеотид.

Ілюстративні публікації, в яких викладено одержання деяких із вищезгаданих кон'югованих груп і сполук, що містять кон'юговані групи, зв'язувальні елементи, кон'югуювальні лінкери, групи, що розгалужуються, ліганди, розщеплювані компоненти, а також інші модифікації, включають без обмеження US 5994517, US 6300319, US 6660720, US 6906182, US 7262177, US 7491805, US 8106022, US 7723509, US 9127276, US 2006/0148740, US 2011/0123520, WO 2013/033230 і WO 2012/037254, Biessen et al., J. Med. Chem. 1995, 38, 1846-1852, Lee et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry 2011, 19, 2494-2500, Rensen et al., J. Biol. Chem. 2001, 276, 37577-37584, Rensen et al., J. Med. Chem. 2004, 47, 5798-5808, Sliedregt et al., J. Med. Chem. 1999, 42, 609-618, і Valentijn et al., Tetrahedron, 1997, 53, 759-770, кожна з яких включена в даний документ за допомогою посилання у всій своїй повноті.

У певних варіантах здійснення сполуки, описані в даному документі, містять модифіковані олігонуклеотиди, що містять гепмерний або повністю модифікований мотив, і кон'юговану групу, яка містить щонайменше один, два або три GalNAc-ліганди. У певних варіантах здійснення

сполуки, описані в даному документі, містять кон'юговану групу, яку можна знайти в будь-якому з наступних літературних джерел: Lee, Carbohydr Res, 1978, 67, 509-514; Connolly et al., J Biol Chem, 1982, 257, 939-945; Pavia et al., Int J Pep Protein Res, 1983, 22, 539-548; Lee et al., Biochem, 1984, 23, 4255-4261; Lee et al., Glycoconjugate J, 1987, 4, 317-328; Toyokuni et al., Tetrahedron Lett, 1990, 31, 2673-2676; Biessen et al., J Med Chem, 1995, 38, 1538-1546; Valentijn et al., Tetrahedron, 1997, 53, 759-770; Kim et al., Tetrahedron Lett, 1997, 38, 3487-3490; Lee et al., Bioconjug Chem, 1997, 8, 762-765; Kato et al., Glycobiol, 2001, 11, 821-829; Rensen et al., J Biol Chem, 2001, 276, 37577-37584; Lee et al., Methods Enzymol, 2003, 362, 38-43; Westerlind et al., Glycoconj J, 2004, 21, 227-241; Lee et al., Bioorg Med Chem Lett, 2006, 16(19), 5132-5135; Maierhofer et al., Bioorg Med Chem, 2007, 15, 7661-7676; Khorev et al., Bioorg Med Chem, 2008, 16, 5216-5231; Lee et al., Bioorg Med Chem, 2011, 19, 2494-2500; Kornilova et al., Analyt Biochem, 2012, 425, 43-46; Pujol et al., Angew Chemie Int Ed Engl, 2012, 51, 7445-7448; Biessen et al., J Med Chem, 1995, 38, 1846-1852; Sliedregt et al., J Med Chem, 1999, 42, 609-618; Rensen et al., J Med Chem, 2004, 47, 5798-5808; Rensen et al., Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2006, 26, 169-175; van Rosenberg et al., Gene Ther, 2004, 11, 457-464; Sato et al., J Am Chem Soc, 2004, 126, 14013-14022; Lee et al., J Org Chem, 2012, 77, 7564-7571; Biessen et al., FASEB J, 2000, 14, 1784-1792; Rajur et al., Bioconjug Chem, 1997, 8, 935-940; Duff et al., Methods Enzymol, 2000, 313, 297-321; Maier et al., Bioconjug Chem, 2003, 14, 18-29; Jayaprakash et al., Org Lett, 2010, 12, 5410-5413; Manoharan, Antisense Nucleic Acid Drug Dev, 2002, 12, 103-128; Merwin et al., Bioconjug Chem, 1994, 5, 612-620; Tomiya et al., Bioorg Med Chem, 2013, 21, 5275-5281; міжнародних публікаціях WO1998/013381; WO2011/038356; WO1997/046098; WO2008/098788; WO2004/101619; WO2012/037254; WO2011/120053; WO2011/100131; WO2011/163121; WO2012/177947; WO2013/033230; WO2013/075035; WO2012/083185; WO2012/083046; WO2009/082607; WO2009/134487; WO2010/144740; WO2010/148013; WO1997/020563; WO2010/088537; WO2002/043771; WO2010/129709; WO2012/068187; WO2009/126933; WO2004/024757; WO2010/054406; WO2012/089352; WO2012/089602; WO2013/166121; WO2013/165816; патентах США 4751219; 8552163; 6908903; 7262177; 5994517; 6300319; 8106022; 7491805; 7491805; 7582744; 8137695; 6383812; 6525031; 6660720; 7723509; 8541548; 8344125; 8313772; 8349308; 8450467; 8501930; 8158601; 7262177; 6906182; 6620916; 8435491; 8404862; 7851615; публікаціях заявок на патент США US2011/0097264; US2011/0097265; US2013/0004427; US2005/0164235; US2006/0148740; US2008/0281044; US2010/0240730; US2003/0119724; US2006/0183886; US2008/0206869; US2011/0269814; US2009/0286973; US2011/0207799; US2012/0136042; US2012/0165393; US2008/0281041; US2009/0203135; US2012/0035115; US2012/0095075; US2012/0101148; US2012/0128760; US2012/0157509; US2012/0230938; US2013/0109817; US2013/0121954; US2013/0178512; US2013/0236968; US2011/0123520; US2003/0077829; US2008/0108801 та US2009/0203132; кожне з яких включене за допомогою посилання у всій своїй повноті.

Композиції й способи складання фармацевтичних композицій

Сполуки, описані в даному документі, можна змішувати з фармацевтично прийнятними активними або інертними речовинами для одержання фармацевтичних композицій або складів. Композиції та способи складання фармацевтичних композицій залежать від низки критеріїв, у тому числі без обмеження від шляху введення або ступеня захворювання.

У певних варіантах здійснення передбачені фармацевтичні композиції, що містять одну або декілька сполук або їхню сіль. У певних варіантах здійснення сполуки являють собою антисенсові сполуки або олігомерні сполуки. У певних варіантах здійснення сполуки містять модифікований олігонуклеотид або складаються з нього. У певних подібних варіантах здійснення фармацевтична композиція містить придатний фармацевтично прийнятний розріджувач або носій. У певних варіантах здійснення фармацевтична композиція містить стерильний сольовий розчин та одну або декілька сполук. У певних варіантах здійснення така фармацевтична композиція складається зі стерильного сольового розчину й однієї або декількох сполук. У певних варіантах здійснення стерильний сольовий розчин являє собою сольовий розчин фармацевтичного ступеня чистоти. У певних варіантах здійснення фармацевтична композиція містить одну або декілька сполук і стерильну воду. У певних варіантах здійснення фармацевтична композиція складається з однієї сполуки та стерильної води. У певних варіантах здійснення стерильна вода являє собою воду фармацевтичного ступеня чистоти. У певних варіантах здійснення фармацевтична композиція містить одну або декілька сполук і фосфатно-сольовий буферний розчин (PBS). У певних варіантах здійснення фармацевтична композиція складається з однієї або декількох сполук і стерильного PBS. У певних варіантах здійснення стерильний PBS являє собою PBS фармацевтичного ступеня

чистоти. Композиції та способи складання фармацевтичних композицій залежать від низки критеріїв, у тому числі без обмеження від шляху введення або ступеня захворювання.

Сполуку, описану в даному документі, що націлюється на нуклеїнову кислоту PCSK9, можна застосовувати у фармацевтичних композиціях шляхом об'єднання сполуки з придатним фармацевтично прийнятним розріджувачем або носієм. У певних варіантах здійснення фармацевтично прийнятний розріджувач являє собою воду, таку як стерильна вода, придатну для ін'єкцій. Відповідно, в одному варіанті здійснення в описаних у даному документі способах використовують фармацевтичну композицію, що містить сполуку, що націлюється на нуклеїнову кислоту PCSK9, і фармацевтично прийнятний розріджувач. У певних варіантах здійснення фармацевтично прийнятний розріджувач являє собою воду. У певних варіантах здійснення сполука містить модифікований олігонуклеотид, передбачений у даному документі, або складається з нього.

Фармацевтичні композиції, що містять сполуки, передбачені в даному документі, охоплюють будь-які фармацевтично прийнятні солі, естери або солі таких естерів або будь-який інший олігонуклеотид, які під час уведення тварині, у тому числі людині, здатні надати їй (безпосередньо або опосередковано) їхній біологічно активний метаболіт або залишок. У певних варіантах здійснення сполуки являють собою антисенсові сполуки або олігомерні сполуки. У певних варіантах здійснення сполука містить модифікований олігонуклеотид або складається з нього. Відповідно, наприклад, даний винахід також охоплює фармацевтично прийнятні солі сполук, проліки, фармацевтично прийнятні солі таких проліків та інші біоеквіваленти. Придатні фармацевтично прийнятні солі включають без обмеження натрієві та калієві солі.

Проліки можуть передбачати включення додаткових нуклеозидів на одному або обох кінцях сполуки, які відщеплюються під дією ендогенних нуклеаз в організмі з утворенням активної сполуки.

У певних варіантах здійснення сполуки або композиції додатково містять фармацевтично прийнятний носій або розріджувач.

Деякі відібрані сполуки

У приблизно 1540 нових сконструйованих сполук і декількох раніше розкритих сполук із різними довжиною, хімічними структурами й мотивами тестували їхній ефект щодо mRNA PCSK9 людини *in vitro* у декількох типах клітин (приклади 1-2). Із 1540 сполук, тестованих щодо ефективності в однократній дозі *in vitro*, 183 відібраних сполуки тестували щодо дозозалежного пригнічення в клітинах HepG2 (приклад 2). Із 183 сполук, тестованих в аналізах залежності відповіді від дози, 134 олігонуклеотиди були відібрані для дослідження переносимості однократної дози *in vivo* у гризунів. Ці 134 олігонуклеотиди кон'югували на 3'-кінці з кінцевою кеп-структурою THA-C6-GalNAc3-(3R, 5S)-5-(гідроксиметил) піролідин-3-олфосфатом (що надалі називається 3'-THA).

У моделі переносимості однократної дози у гризунів мишам BALB/c вводили дозу 3'-THA-олігонуклеотиду у високій концентрації й вимірювали рівні маркерів функції печінки, таких як аланінтрансаміназа й аспартаттрансаміназа (приклад 3). ISIS 863413 (SEQ ID NO: 1096), ISIS 863419 (SEQ ID NO: 1419), ISIS 863424 (SEQ ID NO: 1297), ISIS 863425 (SEQ ID NO: 1528), ISIS 863427 (SEQ ID NO: 1145), ISIS 863433 (SEQ ID NO: 1223), ISIS 863434 (SEQ ID NO: 377), ISIS 863436 (SEQ ID NO: 763), ISIS 863437 (SEQ ID NO: 994), ISIS 863438 (SEQ ID NO: 1071), ISIS 863439 (SEQ ID NO: 1147), ISIS 863441 (SEQ ID NO: 1302), ISIS 863444 (SEQ ID NO: 1149), ISIS 863445 (SEQ ID NO: 455), ISIS 863448 (SEQ ID NO: 1380), ISIS 863452 (SEQ ID NO: 691), ISIS 863472 (SEQ ID NO: 926), ISIS 863473 (SEQ ID NO: 1233), ISIS 863474 (SEQ ID NO: 619), ISIS 863475 (SEQ ID NO: 388), ISIS 863477 (SEQ ID NO: 1542), ISIS 863479 (SEQ ID NO: 1158), ISIS 863480 (SEQ ID NO: 1235), ISIS 863481 (SEQ ID NO: 389), ISIS 863482 (SEQ ID NO: 1312), ISIS 863483 (SEQ ID NO: 1240), ISIS 863484 (SEQ ID NO: 549), ISIS 863485 (SEQ ID NO: 550), ISIS 863486 (SEQ ID NO: 781), ISIS 863489 (SEQ ID NO: 939), ISIS 863490 (SEQ ID NO: 1016), ISIS 863491 (SEQ ID NO: 1243), ISIS 863493 (SEQ ID NO: 629), ISIS 863494 (SEQ ID NO: 1017), ISIS 863495 (SEQ ID NO: 1092), ISIS 863496 (SEQ ID NO: 1244), ISIS 863497 (SEQ ID NO: 554), ISIS 863498 (SEQ ID NO: 478), ISIS 863499 (SEQ ID NO: 1094), ISIS 863502 (SEQ ID NO: 563), ISIS 863506 (SEQ ID NO: 410), ISIS 863507 (SEQ ID NO: 1411), ISIS 863509 (SEQ ID NO: 721), ISIS 863510 (SEQ ID NO: 1258), ISIS 863511 (SEQ ID NO: 645), ISIS 863512 (SEQ ID NO: 955), ISIS 863514 (SEQ ID NO: 1413), ISIS 863516 (SEQ ID NO: 881), ISIS 863517 (SEQ ID NO: 648), ISIS 863518 (SEQ ID NO: 725), ISIS 863520 (SEQ ID NO: 1111), ISIS 863522 (SEQ ID NO: 1188), ISIS 863524 (SEQ ID NO: 885), ISIS 863525 (SEQ ID NO: 504), ISIS 863526 (SEQ ID NO: 1043), ISIS 863527 (SEQ ID NO: 1195), ISIS 863531 (SEQ ID NO: 426), ISIS 863533 (SEQ ID NO: 427), ISIS 863536 (SEQ ID NO: 585), ISIS 863537 (SEQ ID NO: 1047), ISIS 863538 (SEQ ID NO: 353), ISIS

863539 (SEQ ID NO: 1352), ISIS 863541 (SEQ ID NO: 1203), ISIS 863545 (SEQ ID NO: 1516), ISIS 863547 (SEQ ID NO: 1213), ISIS 863548 (SEQ ID NO: 367), ISIS 863549 (SEQ ID NO: 1061), ISIS 863550 (SEQ ID NO: 523), ISIS 863552 (SEQ ID NO: 831), та ISIS 863553 (SEQ ID NO: 908) вважалися переносимими в даному дослідженні й були відібрані для подальшої оцінки в моделі на трансгенних мишах.

У моделі переносимості на мишах, трансгенних за PCSK9, мишам вводили дозу олігонуклеотидів, кон'югованих із 3'-ТНА, і вимірювали рівні аланінтрансамінази, аспартаттрансамінази, холестерину, холестерину HDL, холестерину LDL і тригліцеридів у плазмі крові (приклад 4). Було виявлено, що ISIS 863433, ISIS 863490, ISIS 863512, ISIS 863527, ISIS 863538, ISIS 863425, ISIS 863438, ISIS 863439, ISIS 863444, ISIS 863413, ISIS 863434, ISIS 863436, ISIS 863494 і ISIS 863539 є переносимими. Відібрані олігонуклеотидні послідовності кон'югували на 5'-кінці з кінцевою кеп-структурою трисексиламіно-(ТНА)-С6GalNAC3 (що надалі називається 5'-ТНА) і тестували в моделі на мишах CD-1. Олігонуклеотиди, кон'юговані з 5'-ТНА, являють собою ISIS 845219, ISIS 863568, ISIS 863576, ISIS 863577, ISIS 863579, ISIS 863581, ISIS 863582, ISIS 863587, ISIS 863633, ISIS 863637, ISIS 863655, ISIS 863670, ISIS 863681, та ISIS 863682.

У моделі переносимості на мишах CD-1 мишам протягом шести тижнів вводили різні дози антисенсового олігонуклеотиду й вимірювали маркери переносимості, такі як маркери функції печінки й нирок (рівні ALT, AST, альбуміну, BUN, креатиніну й білірубину в плазмі крові), гематологічні маркери (число клітин крові для RBC, WBC, тромбоцитів, нейтрофілів, лімфоцитів і моноцитів, а також рівень гемоглобіну, гематокриту і величину MCV), а також показники маси тіла й органів (приклад 5). Для подальшої оцінки в щурячій моделі відбирали тільки ті олігонуклеотиди, під час обробки якими в плазмі крові досягалися рівні цих маркерів, що перебували в межах очікуваного діапазону після обробки антисенсовими олігонуклеотидами. ISIS 863568, ISIS 863576, ISIS 863579, ISIS 863581, ISIS 863582, ISIS 863587, ISIS 863633, ISIS 863655, ISIS 863670, та ISIS 863681 були відібрані для подальшого дослідження в щурячій моделі.

У моделі на пацюках Спрег-Доулі пацюкам аналогічно протягом 6 тижнів вводили дози антисенсових олігонуклеотидів і вимірювали маркери переносимості, такі як маркери функції печінки (рівні ALT, AST, альбуміну, BUN, креатиніну й білірубину в плазмі крові), маркери функції нирок (рівні креатиніну й загального білка в сечі), а також щотижневі показники маси тіла й кінцеві показники маси органів (приклад 6).

Ці олігонуклеотиди також тестували щодо їхньої в'язкості (приклад 8), і було виявлено, що всі з них мали оптимальну в'язкість відповідно до критеріїв тестування.

ISIS 863568, ISIS 863579, ISIS 863581, ISIS 863582, ISIS 863587, ISIS 863633, ISIS 863655, ISIS 863670, та ISIS 863681 тестували щодо ефективності в чотиритижневому дослідженні залежності від дози в моделі на мишах, трансгенних за PCSK9 (приклад 7). Після закінчення 4 тижнів печінку мишей аналізували щодо рівнів експресії mRNA PCSK9 і розраховували ED₅₀. Крім того, вимірювали рівні білка PCSK9 у плазмі крові, рівні холестерину LDL у плазмі крові й рівні рецепторів LDL у печінці. Спостерігали, що обробка антисенсовими олігонуклеотидами зумовлювала пригнічення рівнів експресії mRNA PCSK9 у печінці, зниження рівнів холестерину LDL у плазмі крові й відповідне збільшення рівнів рецепторів LDL у печінці. Зокрема, було виявлено, що обробка за допомогою ISIS 863633 була ефективною.

ISIS 863568, ISIS 863579, ISIS 863581, ISIS 863582, ISIS 863587, ISIS 863633, ISIS 863655, ISIS 863670, та ISIS 863681 тестували щодо активності, фармакокінетичного профілю й переносимості у 12-тижневому дослідженні на макаках-крабоїдах (приклад 9). Обробка сполуками, які повною мірою перехресно реагували з послідовністю гена макаки-резусу, викликала зниження експресії mRNA PCSK9 у тканині печінки. Зокрема, обробка за допомогою ISIS 863633, ISIS 863670 і ISIS 863681 викликала зниження експресії mRNA PCSK9 у тканині печінки порівняно з контролем PBS. Було відзначено, що ISIS 863633 викликала найбільше зниження експресії mRNA PCSK9 порівняно з контролем PBS. Зміни рівнів білка PCSK9, рівнів холестерину LDL, рівнів загального холестерину й рівнів рецепторів LDL у печінці є результатом пригнічення рівнів mRNA PCSK9. Обробка за допомогою ISIS 863633, ISIS 863670 і ISIS 863681 викликала зниження рівнів білка PCSK9, рівнів холестерину LDL, рівнів загального холестерину й індукування рівнів рецепторів LDL у печінці, при цьому ISIS 863633 викликала найбільш суттєву зміну. Обробка за допомогою антисенсових олігонуклеотидів не викликала жодних змін рівнів холестерину HDL або тригліцеридів. Отже, з погляду активності ISIS 863633 була найбільш ефективною у дослідженні на мавпах. Мавпи добре переносили обробку за допомогою сполук, зокрема обробку за допомогою ISIS 863633.

Нові сполуки порівнювали з раніше сконструйованими сполуками, у тому числі ISIS 405879 і ISIS 405995, які були раніше визначені як одні з найбільш ефективних антисенсових сполук *in vitro* (див., наприклад, патент США 8084437), а також ISIS 431131 і ISIS 480604, які були раніше описані в патенті США 9127276 (приклад 10). Пряме порівняльне дослідження продемонструвало, що ISIS 863568, ISIS 863579, ISIS 863581, ISIS 863582, ISIS 863587, ISIS 863633, ISIS 863655, ISIS 863670, та ISIS 863681 були більш ефективними, ніж будь-який із раніше публічно розкритих олігонуклеотидів.

Відповідно, у даному документі передбачені сполуки з будь-якими однією або декількома поліпшеними властивостями. У певних варіантах здійснення сполуки, описані в даному документі, є ефективними й переносимими.

ПРИКЛАДИ

У наведених нижче прикладах описаний спосіб скринінгу для ідентифікації лідерних сполук, що націлюються на PCSK9. Із більше ніж 1540 олігонуклеотидів, які були піддані скринінгу, ISIS 863568, ISIS 863579, ISIS 863581, ISIS 863582, ISIS 863587, ISIS 863633, ISIS 863655, ISIS 863670, та ISIS 863681 виявилися найліпшими лідерними сполуками. Зокрема, ISIS 863633 виявляла найліпшу комбінацію властивостей із погляду ефективності й переносимості з більше ніж 1540 олігонуклеотидів.

Необмежувальне розкриття й включення за допомогою посилання

Незважаючи на те, що в переліку послідовностей, доданому до даної заявки, що подається, кожна послідовність відповідно до встановлених вимог ідентифікована як "РНК" або як "ДНК", насправді ці послідовності можуть бути модифіковані за допомогою будь-якої комбінації хімічних модифікацій. Фахівець у даній галузі легко зрозуміє, що таке позначення, як "РНК" або "ДНК", для опису модифікованих олігонуклеотидів у деяких випадках є довільним. Наприклад, олігонуклеотид, що містить нуклеозид, що містить 2'-ОН-цукровий компонент і тимінову основу, може бути описаний як ДНК, що має модифікований цукор (2'-ОН замість природного 2'-Н у ДНК), або як РНК, що має модифіковану основу (тимін (метильований урацил) замість природного урацилу в РНК). У даному документі передбачено, що позначення "О" в аналізах пригнічення mRNA указує лише на те, що антисенсовий олігонуклеотид не пригнічує рівні експресії mRNA.

Відповідно, запропоновані тут послідовності нуклеїнових кислот, у тому числі без обмеження наведені в переліку послідовності, призначені охоплювати нуклеїнові кислоти, що містять будь-яку комбінацію із природних або модифікованих РНК і/або ДНК, у тому числі без обмеження такі нуклеїнові кислоти з модифікованими нуклеїновими основами. Як додатковий приклад і без обмеження олігонуклеотид, що має послідовність нуклеїнових основ "ATCGATCG", охоплює будь-які олігонуклеотиди, які мають таку послідовність нуклеїнових основ, незалежно від того, чи є вони модифікованими або немодифікованими, у тому числі без обмеження такі сполуки, які містять основи РНК, такі як сполуки, що мають послідовність "AUCGAUCG", і сполуки, що мають декілька основ ДНК і декілька основ РНК, такі як "AUCGATCG", а також сполуки, що мають інші модифіковані нуклеїнові основи, такі як "AT^mCGAUCG", де ^mC указує на цитозинову основу, що містить метильну групу в 5-положенні.

Хоча деякі описані в даному документі сполуки, композиції й способи були конкретно описані відповідно до деяких варіантів здійснення, нижченаведені приклади слугують тільки для ілюстрації сполук, описаних у даному документі, і не передбачають їх обмеження. Кожне з посилань, згаданих у даній заявці, включене в даний документ за допомогою посилання у всій своїй повноті.

Приклад 1. Антисенсове пригнічення PCSK9 людини в клітинах HepG2 за допомогою cEt-гепмерів 3-10-3

Антисенсові олігонуклеотиди конструювали для націлювання на нуклеїнову кислоту PCSK9 і тестували щодо їхніх ефектів на mRNA PCSK9 *in vitro*. Химерні антисенсові олігонуклеотиди в наведених нижче таблицях позначені як cEt-гепмери 3-10-3. Гепмери мають довжину 16 нуклеозидів, при цьому центральний геп-сегмент містить десять 2'-дезоксинуклеозидів і флангований фланговими сегментами на 5'-кінці й на 3'-кінці, кожен з яких містить три нуклеозиди. Кожний нуклеозид у 5'-кінцевому фланговому сегменті й кожен нуклеозид у 3'-кінцевому фланговому сегменті має cEt-модифікацію цукру. Усі міжнуклеозидні зв'язки в кожному гепмері є фосфотіоатними (P=S) зв'язками. Усі цитозинові залишки в кожному гепмері являють собою 5-метилцитозин.

"Стартовий сайт" указує на найбільш крайній 5'-кінцевий нуклеозид, на який націлюється гепмер, у послідовності гена людини. "Стоп-сайт" указує на найбільш крайній 3'-кінцевий нуклеозид, на який націлюється гепмер, у послідовності гена людини. Кожний гепмер, перерахований у наведених нижче таблицях, націлюється на mRNA PCSK9 людини, позначену

в даному документі як SEQ ID NO: 1 (№ доступу в GENBANK NM_174936.3), або на геномну послідовність PCSK9 людини, позначену в даному документі як SEQ ID NO: 2 (№ доступу в GENBANK NC_000001.11 із відсіченими нуклеотидами 55036001-55068000). "п/а" вказує на те, що антисенсовий олігонуклеотид не націлюється на таку конкретну послідовність гена зі 100 % комплементарністю.

Антисенсові олігонуклеотиди тестували в серії експериментів, в яких були подібні умови культивування. Результати кожного експерименту представлені в показаних нижче окремих таблицях.

Дослідження 1

Клітини HepG2, що культивуються, за щільності 20000 клітин на лунку трансфікували шляхом електропорації за допомогою 1000 нМ антисенсового олігонуклеотиду. ISIS 431131, раніше розкрита у WO2014179620, також була включена в дослідження як олігонуклеотид для зіставлення. Після періоду обробки, що становив приблизно 24 години, РНК виділяли із клітин і вимірювали рівні mRNA PCSK9 за допомогою кількісної ПЛР у реальному часі. Для вимірювання рівнів mRNA використовували набір праймерів і зондів для PCSK9 людини від ABI (ID № Hs03037355_m1). Рівні mRNA PCSK9 коректували відповідно до загального вмісту РНК, вимірюваного за допомогою RIBOGREEN®. Результати представлені у вигляді відсотка пригнічення PCSK9 порівняно з необробленими контрольними клітинами. Деякі з нових сконструйованих олігонуклеотидів були більш ефективними, ніж раніше розкритий олігонуклеотид ISIS 431131.

Таблиця 1

Пригнічення mRNA PCSK9 за допомогою cEt-репмерів 3-10-3,
що націлюються на SEQ ID NO: 1 і 2

№ ISIS	SEQ ID: 1, стартовий сайт	SEQ ID: 1, стоп- сайт	Послідовність	% пригні- чення	SEQ ID: 2, стартовий сайт	SEQ ID 2: стоп-сайт	SEQ ID NO
431131	1015	1034	GTCACACTTGCTGGCCTGTC	3	N/A	N/A	3
859373	N/A	N/A	TCTGCCGTCCTTCCCA	36	4562	4577	4
859377	N/A	N/A	AGCATCTGCCGTCTT	62	4566	4581	5
859381	N/A	N/A	TGTCAAGCACACAGC	31	5010	5025	6
859385	N/A	N/A	TGACTTGTCAAGCAC	61	5015	5030	7
859389	N/A	N/A	ATAAGTGAAGTGTCAA	45	5020	5035	8
859393	N/A	N/A	GCATTGTAAGTTCAC	84	5138	5153	9
859397	N/A	N/A	GCTTGCAATTGTAAGTT	29	5142	5157	10
859401	N/A	N/A	GGTTTTCCCAGCTCTG	85	5897	5912	11
859405	N/A	N/A	CTCTGGTTTTCCCAGC	72	5901	5916	12
859409	N/A	N/A	CCACCTCTGGTTTTCC	67	5905	5920	13
859413	N/A	N/A	GTCTGCTCCAACTGCT	43	6714	6729	14
859417	N/A	N/A	CTCTTGTCTGCTCCAA	55	6719	6734	15
859421	N/A	N/A	TTTAGCTCTTGTCTGC	45	6724	6739	16
859425	N/A	N/A	GCAAGTCCCTGCTAGA	18	11238	11253	17
859429	N/A	N/A	CACCTGCAAGTCCCTG	15	11243	11258	18
859433	N/A	N/A	ATTGCCACCTGCAAGT	4	11248	11263	19
859437	N/A	N/A	TCATTCTCTCCTCAGG	58	11294	11309	20
859441	N/A	N/A	TGGACCCACCACATTG	34	11383	11398	21
859445	N/A	N/A	TGCATGGACCCACCAC	61	11387	11402	22
859449	N/A	N/A	CATGTTGCATGGACCC	61	11392	11407	23
859453	N/A	N/A	ACAGTAGCCCCCAAC	46	11608	11623	24
859457	N/A	N/A	TCACACAGTAGCCCC	52	11612	11627	25
859461	N/A	N/A	AAAGTCACACAGTAGC	51	11616	11631	26
859465	N/A	N/A	GGTCACACAGTTTGGG	58	11639	11654	27
859469	N/A	N/A	ACATATGCAAGGTCAC	74	11649	11664	28
859473	N/A	N/A	ACTCAGACATATGCAA	32	11655	11670	29
859477	N/A	N/A	AGTGTCCCTCTTGGTC	59	11950	11965	30
859481	N/A	N/A	TGCCAGTGTCCCTCTT	37	11954	11969	31
859485	N/A	N/A	TGATCCTCTGCCAGTG	58	11962	11977	32

Таблиця 1

Пригнічення mRNA PCSK9 за допомогою cEt-реперів 3-10-3,
що націлюються на SEQ ID NO: 1 і 2

№ ISIS	SEQ ID: 1, стартовий сайт	SEQ ID: 1, стоп- сайт	Послідовність	% пригні- чення	SEQ ID: 2, стартовий сайт	SEQ ID 2: стоп-сайт	SEQ ID NO
859489	N/A	N/A	TCTGTGATCCTCTGCC	50	11966	11981	33
859493	N/A	N/A	GGTCTCTGTGATCCTC	67	11970	11985	34
859497	N/A	N/A	AGCTCTAGGGCCCATG	6	12671	12686	35
859501	N/A	N/A	AGCCAGCTCTAGGGCC	0	12675	12690	36
859505	N/A	N/A	GTGGGTGCTCAAAACG	28	12924	12939	37
859509	N/A	N/A	AATAATGCCCCCGTAG	26	13176	13191	38
859513	N/A	N/A	CTGGTTAATAATGCCC	47	13182	13197	39
859517	N/A	N/A	CTGGATACATTGGCAG	25	14125	14140	40
859521	N/A	N/A	CTCTGAGTGTGTTAGG	54	14473	14488	41
859525	N/A	N/A	TGCTCTCTGAGTGTGT	26	14477	14492	42
859529	N/A	N/A	GCATGCTGAGCAGGTC	78	14541	14556	43
859533	N/A	N/A	TGTAGCATGCTGAGCA	73	14545	14560	44
859537	N/A	N/A	ATTCAGTGGCTGCTCT	0	14755	14770	45
859541	N/A	N/A	GAGCAATTCAGTGGCT	24	14760	14775	46
859310	979	994	TCCTCGGGCACATTCT	34	16371	16386	47
468460	1075	1090	TTGGCCACGCCGGCAT	8	16705	16720	48
859545	N/A	N/A	ATTTAGCAGCTACGGC	35	17441	17456	49
859549	N/A	N/A	CAACTATTTAGCAGCT	36	17446	17461	50
859553	N/A	N/A	AGGTTACCGCTGTCAG	73	20914	20929	51
859557	N/A	N/A	GACCTAGGTTACCGCT	33	20919	20934	52
859314	1498	1513	CCACTCTGTGACACAA	79	21470	21485	53
859318	1503	1518	ATGTCCCCTCTGTGA	49	21475	21490	54
859561	N/A	N/A	CTCGAAGGTAAGCCGC	66	21891	21906	55
859565	N/A	N/A	CAGCACTGTCTGTCAG	20	22880	22895	56
859569	N/A	N/A	TTTTTGCTGGTTTGAG	34	23030	23045	57
859573	N/A	N/A	CACTTTTTGTGGTT	58	23034	23049	58
859577	N/A	N/A	AATCCACTTTTTTGC	15	23039	23054	59
859581	N/A	N/A	ATCTGTGCACTATCCT	28	23069	23084	60
859585	N/A	N/A	TGGCATCTGTGACTA	55	23073	23088	61
859589	N/A	N/A	TCTCACACGAGCATTA	16	23176	23191	62
859593	N/A	N/A	CTGCCTCTCACACGAG	46	23181	23196	63
859597	N/A	N/A	TCTTATGGAGGAGGAA	23	23853	23868	64
859601	N/A	N/A	TGTTTTCGACACAGGG	68	24225	24240	65
859605	N/A	N/A	GGCATGTTTTCGACAC	68	24229	24244	66
859609	N/A	N/A	CATCTTTTCAGTACTC	43	26516	26531	67
859613	N/A	N/A	ATCGCATCTTTTCAGT	31	26520	26535	68
859322	2429	2444	CTGTCACTGGAGCTCC	26	27572	27587	69
859325	2495	2510	GTCGGAACCATTTTAA	34	27638	27653	70
859329	2501	2516	GGACAAGTCGGAACCA	29	27644	27659	71
859333	2505	2520	AGAGGGACAAGTCGGA	61	27648	27663	72
859337	3461	3476	ATCTCCGCCAGGCCAG	24	28604	28619	73
859341	3465	3480	AAGCATCTCCGCCAGG	68	28608	28623	74
859345	3470	3485	CTTAGAAGCATCTCCG	61	28613	28628	75
859349	3476	3491	CCATGCCTTAGAAGCA	58	28619	28634	76
859353	3538	3553	TGTCTGCTTGCTTGGG	62	28681	28696	77
859357	3544	3559	GATAAATGTCTGCTTG	37	28687	28702	78
859361	3593	3608	GTCTAGAAAAGTTGGC	63	28736	28751	79
859365	3597	3612	ACAGGTCTAGAAAAGT	64	28740	28755	80
859369	3606	3621	AAAAGCAAAACAGGTC	33	28749	28764	81

Пригнічення mRNA PCSK9 за допомогою cEt-реперів 3-10-3,
що націлюються на SEQ ID NO: 1 і 2

№ ISIS	SEQ ID: 1, стартовий сайт	SEQ ID: 1, стоп-сайт	Послідовність	% пригні- чення	SEQ ID: 2, стартовий сайт	SEQ ID 2: стоп-сайт	SEQ ID NO
431131	1015	1034	GTCACACTTGCTG GCCTGTC	0	N/A	N/A	3
859374	N/A	N/A	ATCTGCCGTCCTT CCC	42	4563	4578	82
859378	N/A	N/A	CAGCATCTGCCGT CCT	62	4567	4582	83
859382	N/A	N/A	CTTGTCAAGCACC ACA	61	5012	5027	84
859386	N/A	N/A	GTGACTTGTC AAG CAC	10	5016	5031	85
859390	N/A	N/A	TGTAAGTTCACTC ATG	56	5134	5149	86
859394	N/A	N/A	TGCATTGTAAGTT CAC	71	5139	5154	87
859398	N/A	N/A	GGGCTTGCATTGT AAG	13	5144	5159	88
859402	N/A	N/A	TGGTTTTCCAGC TCT	78	5898	5913	89
859406	N/A	N/A	CCTCTGGTTTTCC CAG	61	5902	5917	90
859410	N/A	N/A	TCCACCTCTGGTT TTC	41	5906	5921	91
859414	N/A	N/A	TTGTCTGCTCCAA CTG	39	6716	6731	92
859418	N/A	N/A	GCTCTTGTCTGCT CCA	71	6720	6735	93
859422	N/A	N/A	TATAAATCTCCCA TCC	0	7280	7295	94
859426	N/A	N/A	CTGCAAGTCCCTG CTA	12	11240	11255	95
859430	N/A	N/A	CCACCTGCAAGTC CCT	26	11244	11259	96
859434	N/A	N/A	CTCTCCTCAGGCC AGG	64	11289	11304	97
859438	N/A	N/A	CCCACCACATTGC ATC	37	11379	11394	98
859442	N/A	N/A	ATGGACCCACCA CATT	10	11384	11399	99
859446	N/A	N/A	TTGCATGGACCCA CCA	40	11388	11403	100
859450	N/A	N/A	CGAGAACCGGTA AGGG	34	11447	11462	101
859454	N/A	N/A	CACAGTAGCCCC CCAA	32	11609	11624	102
859458	N/A	N/A	GTCACACAGTAGC CCC	69	11613	11628	103
859462	N/A	N/A	GCAAAGTCACACA GTA	64	11618	11633	104
859466	N/A	N/A	AGGTCACACAGTT TGG	83	11640	11655	105

Пригнічення mRNA PCSK9 за допомогою cEt-реперів 3-10-3,
що націлюються на SEQ ID NO: 1 і 2

№ ISIS	SEQ ID: 1, стартовий сайт	SEQ ID: 1, стоп-сайт	Послідовність	% пригні- чення	SEQ ID: 2, стартовий сайт	SEQ ID 2: стоп-сайт	SEQ ID NO
859470	N/A	N/A	GACATATGCAAGG TCA	40	11650	11665	106
859474	N/A	N/A	TCCCTCTTGGTCT CTG	55	11946	11961	107
859478	N/A	N/A	CAGTGTCCCTCTT GGT	67	11951	11966	108
859482	N/A	N/A	CTGCCAGTGTCC CTCT	1	11955	11970	109
859486	N/A	N/A	GTGATCCTCTGCC AGT	35	11963	11978	110
859490	N/A	N/A	CTCTGTGATCCTC TGC	68	11967	11982	111
859494	N/A	N/A	GGGTCTCTGTGAT CCT	33	11971	11986	112
859498	N/A	N/A	CAGCTCTAGGGC CCAT	56	12672	12687	113
859502	N/A	N/A	CAGCCAGCTCTA GGGC	31	12676	12691	114
859506	N/A	N/A	AGTGGGTGCTCA AAAC	23	12925	12940	115
859510	N/A	N/A	TTAATAATGCCCC CGT	32	13178	13193	116
859514	N/A	N/A	CCTGGTTAATAAT GCC	36	13183	13198	117
859518	N/A	N/A	GAGTGTGTTAGGA GCT	83	14469	14484	118
859522	N/A	N/A	TCTCTGAGTGTGT TAG	21	14474	14489	119
859526	N/A	N/A	CTTGCTCTCTGAG TGT	42	14479	14494	120
859530	N/A	N/A	AGCATGCTGAGC AGGT	54	14542	14557	121
859534	N/A	N/A	CTGTAGCATGCTG AGC	71	14546	14561	122
859538	N/A	N/A	AATTCAGTGGCTG CTC	27	14756	14771	123
859542	N/A	N/A	AGAGCAATTCAGT GGC	42	14761	14776	124
859311	981	996	CCTCCTCGGGCA CATT	14	16373	16388	125
468460	1075	1090	TTGGCCACGCCG GCAT	0	16705	16720	48
859546	N/A	N/A	CTATTTAGCAGCT ACG	57	17443	17458	126
859550	N/A	N/A	TCAACTATTTAGC AGC	56	17447	17462	127
859554	N/A	N/A	TAGGTTACCGCTG TCA	47	20915	20930	128
859558	N/A	N/A	GGACCTAGGTTAC CGC	49	20920	20935	129

Пригнічення mRNA PCSK9 за допомогою cEt-репрмерів 3-10-3,
що націлюються на SEQ ID NO: 1 і 2

№ ISIS	SEQ ID: 1, стартовий сайт	SEQ ID: 1, стоп-сайт	Послідовність	% пригні- чення	SEQ ID: 2, стартовий сайт	SEQ ID 2: стоп-сайт	SEQ ID NO
859315	1499	1514	CCCACTCTGTGAC ACA	94	21471	21486	130
859319	1505	1520	TGATGTCCCACTC TGT	31	21477	21492	131
859562	N/A	N/A	GTCCTGCAGCCT CTAG	30	22873	22888	132
859566	N/A	N/A	CCAGCACTGTCTT GCA	54	22881	22896	133
859570	N/A	N/A	TTTTTGTCTGGTT GA	33	23031	23046	134
859574	N/A	N/A	CCAATTTTTGCT GGT	21	23035	23050	135
859578	N/A	N/A	CAATCCACTTTT TTG	41	23040	23055	136
859582	N/A	N/A	CATCTGTGCACTA TCC	48	23070	23085	137
859586	N/A	N/A	ATGGCATCTGTGC ACT	30	23074	23089	138
859590	N/A	N/A	CCTCTCACACGAG CAT	48	23178	23193	139
859594	N/A	N/A	TCTGCCTCTCACA CGA	29	23182	23197	140
859598	N/A	N/A	TTCGACACAGGGT AGC	67	24221	24236	141
859602	N/A	N/A	ATGTTTTCGACAC AGG	66	24226	24241	142
859606	N/A	N/A	TGGGCATGTTTTT GAC	0	24231	24246	143
859610	N/A	N/A	GCATCTTTTCAGT ACT	55	26517	26532	144
859614	N/A	N/A	CATCGCATCTTTT CAG	40	26521	26536	145
468484	2430	2445	GCTGTCACTGGA GCTC	46	27573	27588	146
859326	2497	2512	AAGTCGGAACCAT TTT	56	27640	27655	147
859330	2502	2517	GGGACAAGTCGG AACC	57	27645	27660	148
859334	3458	3473	TCCGCCAGGCCA GTGA	33	28601	28616	149
859338	3462	3477	CATCTCCGCCAG GCCA	57	28605	28620	150
859342	3466	3481	GAAGCATCTCCG CCAG	56	28609	28624	151
859346	3472	3487	GCCTTAGAAGCAT CTC	67	28615	28630	152
859350	3477	3492	ACCATGCCTTAGA AGC	41	28620	28635	153
859354	3540	3555	AATGTCTGCTTGC TTG	69	28683	28698	154

Таблиця 2

Пригнічення mRNA PCSK9 за допомогою cEt-репмерів 3-10-3,
що націлюються на SEQ ID NO: 1 і 2

№ ISIS	SEQ ID: 1, стартовий сайт	SEQ ID: 1, стоп-сайт	Послідовність	% пригні- чення	SEQ ID: 2, стартовий сайт	SEQ ID 2: стоп-сайт	SEQ ID NO
859358	3546	3561	AAGATAAATGTCT GCT	69	28689	28704	155
859362	3594	3609	GGTCTAGAAAAGT TGG	51	28737	28752	156
859366	3602	3617	GCAAAACAGGTCT AGA	52	28745	28760	157
859370	3632	3647	ACCCAGAATAAAT ATC	28	28775	28790	158

Таблиця 3

Пригнічення mRNA PCSK9 за допомогою cEt-репмерів 3-10-3,
що націлюються на SEQ ID NO: 1 і 2

№ ISIS	SEQ ID: 1, стартовий сайт	SEQ ID: 1, стоп-сайт	Послідовність	% пригні- чення	SEQ ID: 2, стартовий сайт	SEQ ID 2: стоп-сайт	SEQ ID NO
431131	1015	1034	GTCACACTTGCTG GCCTGTC	10	N/A	N/A	3
859375	N/A	N/A	CATCTGCCGTCCT TCC	28	4564	4579	159
859379	N/A	N/A	CCAGCATCTGCC GTCC	55	4568	4583	160
859383	N/A	N/A	ACTTGTCAGCAC CAC	66	5013	5028	161
859387	N/A	N/A	AGTGACTTGTCAA GCA	84	5017	5032	162
859391	N/A	N/A	ATTGTAAGTTCAC TCA	70	5136	5151	163
859395	N/A	N/A	TTGCATTGTAAGT TCA	82	5140	5155	164
859399	N/A	N/A	AAATTGAATGAAT TGG	26	5768	5783	165
859403	N/A	N/A	CTGGTTTTCCCAG CTC	73	5899	5914	166
859407	N/A	N/A	ACCTCTGGTTTTTC CCA	77	5903	5918	167
859411	N/A	N/A	TTCCACCTCTGGT TTT	23	5907	5922	168
859415	N/A	N/A	CTTGTCTGCTCCA ACT	22	6717	6732	169
859419	N/A	N/A	AGCTCTTGTCTGC TCC	81	6721	6736	170
859423	N/A	N/A	ATTGAGGGAAAAA ATC	12	7468	7483	171
859427	N/A	N/A	CCTGCAAGTCCCT GCT	42	11241	11256	172
859431	N/A	N/A	GCCACCTGCAAG TCCC	47	11245	11260	173
859435	N/A	N/A	ATTCTCTCCTCAG GCC	52	11292	11307	174

Пригнічення mRNA PCSK9 за допомогою cEt-реперів 3-10-3,
що націлюються на SEQ ID NO: 1 і 2

№ ISIS	SEQ ID: 1, стартовий сайт	SEQ ID: 1, стоп-сайт	Послідовність	% пригні- чення	SEQ ID: 2, стартовий сайт	SEQ ID 2: стоп-сайт	SEQ ID NO
859439	N/A	N/A	GACCCACCACATT GCA	48	11381	11396	175
859443	N/A	N/A	CATGGACCCACC ACAT	25	11385	11400	176
859447	N/A	N/A	GTTGCATGGACC CACC	65	11389	11404	177
859451	N/A	N/A	AGTAGCCCCCA ACTT	0	11606	11621	178
859455	N/A	N/A	ACACAGTAGCCC CCCA	42	11610	11625	179
859459	N/A	N/A	AGTCACACAGTAG CCC	83	11614	11629	180
859463	N/A	N/A	CACACAGTTTGGG TGT	37	11636	11651	181
859467	N/A	N/A	ATATGCAAGGTCA CAC	49	11647	11662	182
859471	N/A	N/A	AGACATATGCAAG GTC	46	11651	11666	183
859475	N/A	N/A	TGTCCCTCTTGGT CTC	61	11948	11963	184
859479	N/A	N/A	CCAGTGTCCCTCT TGG	35	11952	11967	185
859483	N/A	N/A	TCTGCCAGTGTCC CTC	27	11956	11971	186
859487	N/A	N/A	TGTGATCCTCTGC CAG	42	11964	11979	187
859491	N/A	N/A	TCTCTGTGATCCT CTG	73	11968	11983	188
859495	N/A	N/A	TCTAGGGCCCAT GCTT	21	12668	12683	189
859499	N/A	N/A	CCAGCTCTAGGG CCCA	53	12673	12688	190
859503	N/A	N/A	GGCAGCCAGCTC TAGG	42	12678	12693	191
859507	N/A	N/A	CGCACAGTGGGT GCTC	41	12930	12945	192
859511	N/A	N/A	GGTTAATAATGCC CCC	58	13180	13195	193
859515	N/A	N/A	GCCTGGTTAATAA TGC	0	13184	13199	194
859519	N/A	N/A	CTGAGTGTGTTAG GAG	52	14471	14486	195
859523	N/A	N/A	CTCTCTGAGTGTG TTA	57	14475	14490	196
859527	N/A	N/A	TGCTGAGCAGGT CCTT	47	14538	14553	197
859531	N/A	N/A	TAGCATGCTGAGC AGG	79	14543	14558	198
859535	N/A	N/A	TTCTGTAGCATGC TGA	50	14548	14563	199

Пригнічення mRNA PCSK9 за допомогою cEt-репрмерів 3-10-3,
що націлюються на SEQ ID NO: 1 і 2

№ ISIS	SEQ ID: 1, стартовий сайт	SEQ ID: 1, стоп-сайт	Послідовність	% пригні- чення	SEQ ID: 2, стартовий сайт	SEQ ID 2: стоп-сайт	SEQ ID NO
859539	N/A	N/A	CAATTCAGTGGCT GCT	62	14757	14772	200
859543	N/A	N/A	ACAGAGCAATTCA GTG	49	14763	14778	201
468460	1075	1090	TTGGCCACGCCG GCAT	29	16705	16720	48
859547	N/A	N/A	ACTATTTAGCAGC TAC	65	17444	17459	202
859551	N/A	N/A	GTCAACTATTTAG CAG	73	17448	17463	203
859555	N/A	N/A	CTAGGTTACCGCT GTC	60	20916	20931	204
859559	N/A	N/A	GGGACCTAGGTT ACCG	31	20921	20936	205
859312	1495	1510	CTCTGTGACACAA AGC	69	21467	21482	206
859316	1501	1516	GTCCCACTCTGTG ACA	66	21473	21488	207
859563	N/A	N/A	GCACTGTCCTGCA GCC	44	22878	22893	208
859567	N/A	N/A	ATCCAGCACTGTC CTG	47	22883	22898	209
859571	N/A	N/A	CTTTTTTGCTGGT TTG	77	23032	23047	210
859575	N/A	N/A	TCCACTTTTTTGC TGG	0	23036	23051	211
859579	N/A	N/A	TGTGCACTATCCT GTA	39	23066	23081	212
859583	N/A	N/A	GCATCTGTGCACT ATC	73	23071	23086	213
859587	N/A	N/A	AGATGGCATCTGT GCA	65	23076	23091	214
859591	N/A	N/A	GCCTCTCACACGA GCA	57	23179	23194	215
859595	N/A	N/A	ACTCTGCCTCTCA CAC	27	23184	23199	216
859599	N/A	N/A	TTTTCGACACAGG GTA	69	24223	24238	217
859603	N/A	N/A	CATGTTTTCGACA CAG	69	24227	24242	218
859607	N/A	N/A	CTTTTCAGTACTC TAT	28	26513	26528	219
859611	N/A	N/A	CGCATCTTTTCAG TAC	70	26518	26533	220
859615	N/A	N/A	TCCATCGCATCTT TTC	51	26523	26538	221
859320	2425	2440	CACTGGAGCTCCT GGG	45	27568	27583	222
859323	2431	2446	GGCTGTCACTGG AGCT	33	27574	27589	223

Таблиця 3

Пригнічення mRNA PCSK9 за допомогою cEt-репмерів 3-10-3,
що націлюються на SEQ ID NO: 1 і 2

№ ISIS	SEQ ID: 1, стартовий сайт	SEQ ID: 1, стоп-сайт	Послідовність	% пригні- чення	SEQ ID: 2, стартовий сайт	SEQ ID 2: стоп-сайт	SEQ ID NO
859327	2498	2513	CAAGTCGGAACC ATTT	52	27641	27656	224
859331	2503	2518	AGGGACAAGTCG GAAC	28	27646	27661	225
859335	3459	3474	CTCCGCCAGGCC AGTG	25	28602	28617	226
859339	3463	3478	GCATCTCCGCCA GGCC	56	28606	28621	227
859343	3467	3482	AGAAGCATCTCCG CCA	63	28610	28625	228
859347	3474	3489	ATGCCTTAGAAGC ATC	8	28617	28632	229
859351	3478	3493	GACCATGCCTTAG AAG	30	28621	28636	230
859355	3541	3556	AAATGTCTGCTTG CTT	51	28684	28699	231
859359	3589	3604	AGAAAAGTTGGCT GTA	37	28732	28747	232
859363	3595	3610	AGGTCTAGAAAAG TTG	74	28738	28753	233
859367	3604	3619	AAGCAAAACAGGT CTA	37	28747	28762	234
859371	3633	3648	AACCCAGAATAAA TAT	30	28776	28791	235

Таблиця 4

Пригнічення mRNA PCSK9 за допомогою cEt-репмерів 3-10-3,
що націлюються на SEQ ID NO: 1 і 2

№ ISIS	SEQ ID: 1, стартовий сайт	SEQ ID: 1, стоп-сайт	Послідовність	% пригні- чення	SEQ ID: 2, стартовий сайт	SEQ ID 2: стоп-сайт	SEQ ID NO
431131	1015	1034	GTCACACTTGCTG GCCTGTC	0	N/A	N/A	3
468460	1075	1090	TTGGCCACGCCG GCAT	25	16705	16720	48
859313	1497	1512	CACTCTGTGACAC AAA	59	21469	21484	236
859317	1502	1517	TGTCCCACTCTGT GAC	10	21474	21489	237
859321	2428	2443	TGTCACTGGAGCT CCT	17	27571	27586	238
859324	2432	2447	GGGCTGTCACTG GAGC	46	27575	27590	239
859328	2499	2514	ACAAGTCGGAAC CATT	60	27642	27657	240
859332	2504	2519	GAGGGACAAGTC GGAA	1	27647	27662	241
859336	3460	3475	TCTCCGCCAGGC CAGT	20	28603	28618	242

Пригнічення mRNA PCSK9 за допомогою cEt-репрмерів 3-10-3,
що націлюються на SEQ ID NO: 1 і 2

№ ISIS	SEQ ID: 1, стартовий сайт	SEQ ID: 1, стоп-сайт	Послідовність	% пригні- чення	SEQ ID: 2, стартовий сайт	SEQ ID 2: стоп-сайт	SEQ ID NO
859340	3464	3479	AGCATCTCCGCCA GGC	60	28607	28622	243
859344	3468	3483	TAGAAGCATCTCC GCC	59	28611	28626	244
859348	3475	3490	CATGCCTTAGAAG CAT	0	28618	28633	245
859352	3480	3495	CCGACCATGCCTT AGA	63	28623	28638	246
859356	3542	3557	TAAATGTCTGCTT GCT	67	28685	28700	247
859360	3591	3606	CTAGAAAAGTTGG CTG	59	28734	28749	248
859364	3596	3611	CAGGTCTAGAAAA GTT	44	28739	28754	249
859368	3605	3620	AAAGCAAAACAGG TCT	62	28748	28763	250
859372	N/A	N/A	TGCCGTCCTTCCC ACC	17	4560	4575	251
859376	N/A	N/A	GCATCTGCCGTC CTTC	40	4565	4580	252
859380	N/A	N/A	TCCCAGCATCTGC CGT	49	4570	4585	253
859384	N/A	N/A	GACTTGTC AAGCA CCA	83	5014	5029	254
859388	N/A	N/A	AAGTGA CTTGTC A AGC	77	5018	5033	255
859392	N/A	N/A	CATTGTAAGTTCA CTC	77	5137	5152	256
859396	N/A	N/A	CTTGCATTGTAAG TTC	65	5141	5156	257
859400	N/A	N/A	TTTCCCAGCTCTG TAT	28	5894	5909	258
859404	N/A	N/A	TCTGGTTTTCCCA GCT	48	5900	5915	259
859408	N/A	N/A	CACCTCTGGTTTT CCC	78	5904	5919	260
859412	N/A	N/A	CTTCCACCTCTGG TTT	28	5908	5923	261
859416	N/A	N/A	TCTTGTCTGCTCC AAC	13	6718	6733	262
859420	N/A	N/A	TAGCTCTTGTCTG CTC	39	6722	6737	263
859424	N/A	N/A	ACCCTAGGTGTAC TTT	27	7779	7794	264
859428	N/A	N/A	ACCTGCAAGTCCC TGC	31	11242	11257	265
859432	N/A	N/A	TGCCACCTGCAA GTCC	44	11246	11261	266
859436	N/A	N/A	CATTCTCTCCTCA GGC	38	11293	11308	267

Пригнічення mRNA PCSK9 за допомогою cEt-репрмерів 3-10-3,
що націлюються на SEQ ID NO: 1 і 2

№ ISIS	SEQ ID: 1, стартовий сайт	SEQ ID: 1, стоп-сайт	Послідовність	% пригні- чення	SEQ ID: 2, стартовий сайт	SEQ ID 2: стоп-сайт	SEQ ID NO
859440	N/A	N/A	GGACCCACCACA TTGC	19	11382	11397	268
859444	N/A	N/A	GCATGGACCCAC CACA	56	11386	11401	269
859448	N/A	N/A	TGTTGCATGGACC CAC	53	11390	11405	270
859452	N/A	N/A	CAGTAGCCCCC AACT	19	11607	11622	271
859456	N/A	N/A	CACACGTAGCC CCCC	56	11611	11626	272
859460	N/A	N/A	AAGTCACACAGTA GCC	32	11615	11630	273
859464	N/A	N/A	GTCACACAGTTTG GGT	69	11638	11653	274
859468	N/A	N/A	CATATGCAAGGTC ACA	59	11648	11663	275
859472	N/A	N/A	TCAGACATATGCA AGG	72	11653	11668	276
859476	N/A	N/A	GTGTCCCTCTTGG TCT	67	11949	11964	277
859480	N/A	N/A	GCCAGTGTCCCT CTTG	46	11953	11968	278
859484	N/A	N/A	CCTCTGCCAGTGT CCC	34	11958	11973	279
859488	N/A	N/A	CTGTGATCCTCTG CCA	58	11965	11980	280
859492	N/A	N/A	GTCTCTGTGATCC TCT	71	11969	11984	281
859496	N/A	N/A	GCTCTAGGGCCC ATGC	16	12670	12685	282
859500	N/A	N/A	GCCAGCTCTAGG GCCC	16	12674	12689	283
859504	N/A	N/A	AGAGAAATGCATG CTA	68	12841	12856	284
859508	N/A	N/A	GGCGCACAGTGG GTGC	0	12932	12947	285
859512	N/A	N/A	TGGTTAATAATGC CCC	40	13181	13196	286
859516	N/A	N/A	TTGCCTGGTTAAT AAT	12	13186	13201	287
859520	N/A	N/A	TCTGAGTGTGTTA GGA	62	14472	14487	288
859524	N/A	N/A	GCTCTCTGAGTGT GTT	56	14476	14491	289
859528	N/A	N/A	CATGCTGAGCAG GTCC	66	14540	14555	290
859532	N/A	N/A	GTAGCATGCTGA GCAG	79	14544	14559	291
859536	N/A	N/A	TCAGTGGCTGCTC TGA	24	14753	14768	292

Таблица 4

Пригнічення mRNA PCSK9 за допомогою cEt-репрмерів 3-10-3,
що націлюються на SEQ ID NO: 1 і 2

№ ISIS	SEQ ID: 1, стартовий сайт	SEQ ID: 1, стоп-сайт	Послідовність	% пригні- чення	SEQ ID: 2, стартовий сайт	SEQ ID 2: стоп-сайт	SEQ ID NO
859540	N/A	N/A	GCAATTCAGTGGC TGC	33	14758	14773	293
859544	N/A	N/A	TAGTTAACACACA GAA	17	16208	16223	294
859548	N/A	N/A	AACTATTTAGCAG CTA	43	17445	17460	295
859552	N/A	N/A	CGTCAACTATTTA GCA	66	17449	17464	296
859556	N/A	N/A	CCTAGGTTACCGC TGT	33	20917	20932	297
859560	N/A	N/A	GCACAGACCCTG ACTG	23	21567	21582	298
859564	N/A	N/A	AGCACTGTCCTGC AGC	48	22879	22894	299
859568	N/A	N/A	TTTTGCTGGTTTG AGA	52	23029	23044	300
859572	N/A	N/A	ACTTTTTTGCTGG TTT	70	23033	23048	301
859576	N/A	N/A	ATCCACTTTTTT GCT	24	23038	23053	302
859580	N/A	N/A	TCTGTGCACTATC CTG	38	23068	23083	303
859584	N/A	N/A	GGCATCTGTGCA CTAT	75	23072	23087	304
859588	N/A	N/A	TCACACGAGCATT AAG	34	23174	23189	305
859592	N/A	N/A	TGCCTCTCACACG AGC	38	23180	23195	306
859596	N/A	N/A	TAGACAGGATCAA CTC	18	23406	23421	307
859600	N/A	N/A	GTTTTCGACACAG GGT	61	24224	24239	308
859604	N/A	N/A	GCATGTTTTCGAC ACA	63	24228	24243	309
859608	N/A	N/A	ATCTTTTCAGTAC TCT	48	26515	26530	310
859612	N/A	N/A	TCGCATCTTTTCA GTA	31	26519	26534	311
859616	N/A	N/A	AGCAGCTAGGCC ACAG	20	26841	26856	312

Дослідження 2

Клітини HepG2, що культивуються, за щільності 20000 клітин на лунку трансфікували шляхом електропорації за допомогою 3 000 нМ антисенсового олігонуклеотиду. Після періоду обробки, що становив приблизно 24 години, РНК виділяли із клітин і вимірювали рівні mRNA PCSK9 за допомогою кількісної ПЛР у реальному часі. Для вимірювання рівнів mRNA використовували набір праймерів і зондів для PCSK9 людини від ABI (ID № Hs03037355_m1). Рівні mRNA PCSK9 коректували відповідно до загального вмісту РНК, вимірюваного за допомогою RIBOGREEN®. Результати представлені у вигляді відсотка пригнічення PCSK9 порівняно з необробленими контрольними клітинами.

Пригнічення mRNA PCSK9 за допомогою cEt-репрмерів 3-10-3,
що націлюються на SEQ ID NO: 1 і 2

№ ISIS	SEQ ID: 1, стартовий сайт	SEQ ID: 1, стоп-сайт	Послідовність	% пригні- чення	SEQ ID: 2, стартовий сайт	SEQ ID 2: стоп-сайт	SEQ ID NO
848304	757	772	AACTTCAAGGCC AGCT	66	N/A	N/A	313
848215	108	123	CTGAACTGAACG GCGG	68	3583	3598	314
848231	320	335	GGCGAGGAGAC CTAGA	87	3795	3810	315
848247	485	500	ACGCAAGGCTA GCACC	77	3960	3975	316
848788	N/A	N/A	GGCAAGCCCGC TTTCT	88	4456	4471	317
848804	N/A	N/A	CCCTTTTAAAGA TTAG	67	5053	5068	318
848820	N/A	N/A	CCAGAGAAGAAA CATC	62	5524	5539	319
848836	N/A	N/A	AAGAATCTGGAG CTGC	84	6430	6445	320
848852	N/A	N/A	CACTGAGGACC AAATT	65	6806	6821	321
848868	N/A	N/A	GCTATATAAAGG AATA	65	7161	7176	322
848884	N/A	N/A	CATGAGCAAGTC ACTC	65	7387	7402	323
848900	N/A	N/A	AGTATAGTAGAT GATA	82	7720	7735	324
848262	614	629	CGAGAGGTGGG TCTCC	54	7887	7902	325
466848	673	688	GTGAGGTATCCC CGGC	88	7946	7961	326
848289	689	704	GACATGCAGGAT CTTG	79	7962	7977	327
848916	N/A	N/A	GGAATTCTATA CAGA	72	8193	8208	328
848932	N/A	N/A	CACCGAAGATGT GACA	51	8521	8536	329
848948	N/A	N/A	AAGGGAAAGGC CTGAG	53	9040	9055	330
848964	N/A	N/A	CCCCACAGGCA GCCTC	61	9610	9625	331
848980	N/A	N/A	CCGGAGGACAG ACTAG	27	10368	10383	332
848319	862	877	TGGTATTCATCC GCCC	60	10623	10638	333
848996	N/A	N/A	AGCCAAACGGA GCTGG	51	11093	11108	334
849012	N/A	N/A	AAAGGAACAGG CTCTT	56	11842	11857	335
849028	N/A	N/A	CTCTAGGGCCC ATGCT	56	12669	12684	336
849044	N/A	N/A	GGATACACAGG CTCGC	96	13108	13123	337

Пригнічення mRNA PCSK9 за допомогою cEt-реперів 3-10-3,
що націлюються на SEQ ID NO: 1 і 2

№ ISIS	SEQ ID: 1, стартовий сайт	SEQ ID: 1, стоп-сайт	Послідовність	% пригні- чення	SEQ ID: 2, стартовий сайт	SEQ ID 2: стоп-сайт	SEQ ID NO
849060	N/A	N/A	GATGATGTGACC ACTG	86	13864	13879	338
849076	N/A	N/A	GGCCAGCAAGG TGGGC	35	14277	14292	339
849092	N/A	N/A	TGCTAGTAGGTC TGGG	72	14675	14690	340
849108	N/A	N/A	CCAAAGGAAGA CTTCA	70	15400	15415	341
849124	N/A	N/A	ATTAAAGACTC AAAG	16	15870	15885	342
849140	N/A	N/A	ACATTTGTGGGA GAGG	56	16250	16265	343
848334	984	999	CGTCCTCCTCG GGCAC	85	16376	16391	344
848348	1018	1033	TCACACTTGCTG GCCT	52	16648	16663	345
848364	1061	1076	ATCCCGGCCGC TGACC	57	16691	16706	346
468460	1075	1090	TTGGCCACGCC GGCAT	48	16705	16720	48
848379	1085	1100	GCTGGCACCCCTT GGCC	57	16715	16730	347
849156	N/A	N/A	AAGACATAAAGA CATC	89	17083	17098	348
849172	N/A	N/A	CAGAAGGTTATT GATT	68	17735	17750	349
849188	N/A	N/A	TGCTAGTTATTA AGCA	15	18080	18095	350
849204	N/A	N/A	CAGTAACAGCTC TTTT	80	19020	19035	351
849220	N/A	N/A	CCTTATTATCCC TTTC	70	19396	19411	352
849236	N/A	N/A	CAACATCAAATT CTGC	92	19658	19673	353
848395	1165	1180	TTCCGAATAAAC TCCA	73	19996	20011	354
848411	1345	1360	ACCTCGGGAGC TGAGG	20	20176	20191	355
849252	N/A	N/A	GATGGAGGTTTC GAGC	87	20381	20396	356
849268	N/A	N/A	TATCAAGTGGTT CTAA	44	21039	21054	357
848427	1458	1473	CACCAATGATGT CCTC	45	21430	21445	358
849284	N/A	N/A	TCTTATCGGCCA GGTG	75	21810	21825	359
848443	1608	1623	TGGCAGAGAAG TGGAT	21	22101	22116	360
848459	1730	1745	CCATACAGTCCT GCAA	40	22512	22527	361

Пригнічення mRNA PCSK9 за допомогою cEt-репрмерів 3-10-3,
що націлюються на SEQ ID NO: 1 і 2

№ ISIS	SEQ ID: 1, стартовий сайт	SEQ ID: 1, стоп-сайт	Послідовність	% пригні- чення	SEQ ID: 2, стартовий сайт	SEQ ID 2: стоп-сайт	SEQ ID NO
848475	1807	1822	GAGCAGCTCAG CAGCT	44	22589	22604	362
849300	N/A	N/A	TACAGAAGAGCT GGAG	61	22767	22782	363
849316	N/A	N/A	ACACAGAGTGGT TTCA	79	23262	23277	364
848489	1951	1966	CTGCAGTTGGC CTGGG	57	23571	23586	365
848505	2006	2021	GTGGCAGTGGA CACGG	71	23626	23641	366
849332	N/A	N/A	AGGAGAAGTAA GGTCA	91	23828	23843	367
849348	N/A	N/A	GGGCATGTTTT GACA	65	24230	24245	368
849364	N/A	N/A	TTCCACCCAGAG ATGG	34	25105	25120	369
849380	N/A	N/A	CGGTATGGTGG TGGCA	71	25630	25645	370
849396	N/A	N/A	GGGCAAGTGGA TCCAA	38	26364	26379	371
849412	N/A	N/A	CCACACTTCATT TCTC	35	27298	27313	372
848521	2225	2240	GCAGGCCACGG TCACC	67	27368	27383	373
848537	2483	2498	TTAAAGCTCAGC CCCA	67	27626	27641	374
848553	2560	2575	CCCCGAAAGG CGGAA	39	27703	27718	375
848569	2704	2719	CCGAGCACAGC TCGAC	62	27847	27862	376
848584	2739	2754	ACGGACATCGG CACAT	92	27882	27897	377
848600	2776	2791	GGCACGGAACA AGAGC	87	27919	27934	378
848616	2888	2903	ACCTTTCACACT CACC	92	28031	28046	379
468491	2971	2986	TGCCATCCAGAA AGCT	64	28114	28129	380
848646	3085	3100	CACCTTTGGGTG TTGC	80	28228	28243	381
848662	3132	3147	CCACTGCACACT GCCG	87	28275	28290	382
848678	3220	3235	TGGTTCCAGGTT TCTT	87	28363	28378	383
848693	3253	3268	CCTGCTGTGTGA GCTT	93	28396	28411	384
848709	3290	3305	CTTCAGAGCCAG CCCA	65	28433	28448	385
848725	3380	3395	CCGAGCTTCCTG GTCT	92	28523	28538	386

Таблиця 5

Пригнічення mRNA PCSK9 за допомогою cEt-репмерів 3-10-3,
що націлюються на SEQ ID NO: 1 і 2

№ ISIS	SEQ ID: 1, стартовий сайт	SEQ ID: 1, стоп-сайт	Послідовність	% пригні- чення	SEQ ID: 2, стартовий сайт	SEQ ID 2: стоп-сайт	SEQ ID NO
848741	3433	3448	GGGTGATAACG GAAAA	62	28576	28591	387
848756	3547	3562	AAAGATAAATGT CTGC	92	28690	28705	388
848772	3631	3646	CCCAGAATAAAT ATCT	89	28774	28789	389

Таблиця 6

Пригнічення mRNA PCSK9 за допомогою cEt-репмерів 3-10-3,
що націлюються на SEQ ID NO: 1 і 2

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

Таблиця 6

Пригнічення mRNA PCSK9 за допомогою cEt-репрмерів 3-10-3,
що націлюються на SEQ ID NO: 1 і 2

№ ISIS	SEQ ID: 1, стартовий сайт	SEQ ID: 1, стоп- сайт	Послідовність	PCSK9 (% пригнічення)	SEQ ID: 2, стартовий сайт	SEQ ID 2: стоп-сайт	SEQ ID NO
849173	N/A	N/A	GCAGAAGGTTATTGAT	64	17736	17751	425
849189	N/A	N/A	ACAGCTGCTAGTTATT	96	18085	18100	426
					18398	18413	
849205	N/A	N/A	TGCTACTGTCAACAGT	86	19032	19047	427
849221	N/A	N/A	CAATAACCTTATTATC	6	19402	19417	428
849237	N/A	N/A	AGAGAACAGACTGAGG	83	19727	19742	429
848396	1170	1185	GGCTTTTCCGAATAAA	43	20001	20016	430
849253	N/A	N/A	GGCAGAGGACGCAGG G	40	20538	20553	431
849269	N/A	N/A	ACTATTCGGTGTATCA	82	21050	21065	432
848428	1466	1481	GCTGGAGGCACCAATG	0	21438	21453	433
849285	N/A	N/A	GTCTTATCGGCCAGGT	86	21811	21826	434
848444	1617	1632	TGACATCTTTGGCAGA	39	22110	22125	435
848460	1731	1746	ACCATACAGTCCTGCA	19	22513	22528	436
848476	1814	1829	GAAACTGGAGCAGCTC	54	22596	22611	437
849301	N/A	N/A	CATTGAAAATCCATCC	83	22895	22910	438
849317	N/A	N/A	CCCAAGGAAGACTGTT	56	23318	23333	439
848490	1977	1992	CCTCAGCTGGTGGAGC	54	23597	23612	440
848506	2007	2022	GGTGGCAGTGGACACG	46	23627	23642	441
849333	N/A	N/A	AGGTAATACCTTTTTC	51	23871	23886	442
849349	N/A	N/A	CACCATCCCTTGATGC	46	24285	24300	443
849365	N/A	N/A	GAAAACACCATCTTTC	26	25118	25133	444
849381	N/A	N/A	GGCGGTATGGTGGTGG	71	25632	25647	445
849397	N/A	N/A	ACCCAGGGCAAGTGGA	56	26369	26384	446
849413	N/A	N/A	CCCCACCCACACTTCA	53	27304	27319	447
848522	2227	2242	TCGCAGGCCACGGTCA	69	27370	27385	448
848538	2485	2500	TTTTAAAGCTCAGCCC	38	27628	27643	449
848554	2565	2580	AGCAGCCCCGGAAAGG	67	27708	27723	450
848570	2706	2721	ACCCGAGCACAGCTCG	90	27849	27864	451
848585	2741	2756	CCACGGACATCGGCAC	93	27884	27899	452
848601	2777	2792	TGGCACGGAACAAGAG	54	27920	27935	453
848617	2898	2913	GGCCATCAGCACCTTT	63	28041	28056	454
848632	2976	2991	CTAGATGCCATCCAGA	91	28119	28134	455
848647	3088	3103	GGCCACCTTTGGGTGT	46	28231	28246	456
848663	3141	3156	GTGCATGCACCACTGC	78	28284	28299	457
848679	3221	3236	CTGGTTCAGGTTTCT	88	28364	28379	458
848694	3254	3269	TCCTGCTGTGTGAGCT	91	28397	28412	459
848710	3302	3317	GAAGAGGCTTGGCTTC	17	28445	28460	460
848726	3381	3396	ACCGAGCTTCCTGGTC	38	28524	28539	461
848742	3438	3453	GGCCTGGGTGATAACG	26	28581	28596	462
848757	3550	3565	CCAAAAGATAAATGTC	46	28693	28708	463
848773	3638	3653	TACAAAACCCAGAATA	59	28781	28796	464
848305	758	773	CAACTTCAAGGCCAGC	79	N/A	N/A	465
848412	1349	1364	GATGACCTCGGGAGCT	38	N/A	N/A	466

Дослідження 3

Клітини НерG2, що культивуються, за щільності 20000 клітин на лунку трансфікували шляхом електропорації за допомогою 1000 нМ антисенсового олігонуклеотиду. Після періоду обробки, що становив приблизно 24 години, РНК виділяли із клітин і вимірювали рівні mRNA PCSK9 за допомогою кількісної ПЛР у реальному часі. Для вимірювання рівнів mRNA

використовували набір праймерів і зондів для PCSK9 людини від ABI (ID № Hs03037355_m1). Рівні mRNA PCSK9 коректували відповідно до загального вмісту РНК, вимірюваного за допомогою RIBOGREEN®. Результати представлені у вигляді відсотка пригнічення PCSK9 порівняно з необробленими контрольними клітинами.

5

Таблиця 7

Пригнічення mRNA PCSK9 за допомогою cEt-гепмерів 3-10-3,
що націлюються на SEQ ID NO: 1 і 2

№ ISIS	SEQ ID: 1, стартовий сайт	SEQ ID: 1, стоп-сайт	Послідовність	% пригні- чення	SEQ ID: 2, стартовий сайт	SEQ ID 2: стоп-сайт	SEQ ID NO
848205	4	19	CACCAGAGCCC CATCG	3	3479	3494	467
848221	189	204	CTGGGAGCCGC TGCTG	42	3664	3679	468
848237	389	404	TGGCAGCGGCC ACCAG	0	3864	3879	469
848253	506	521	GGCCAGGCCGT CCTCC	51	3981	3996	470
848778	N/A	N/A	CCGCACCTTGG CGCAG	0	4035	4050	471
848794	N/A	N/A	GAAACAGATGGA ATAC	28	4626	4641	472
848810	N/A	N/A	ACCCAGCACACT CAGA	0	5291	5306	473
848826	N/A	N/A	GTA CTCTGTGCA GTGG	80	5748	5763	474
848842	N/A	N/A	GAGTAGAACAGA GTCC	54	6544	6559	475
848858	N/A	N/A	TTAATAATCAGC CTTC	46	6933	6948	476
848874	N/A	N/A	TACAAATGCAGG CAGA	40	7256	7271	477
848890	N/A	N/A	CTCGACAACAG GTTTT	65	7577	7592	478
848906	N/A	N/A	AGGAACATGATG ACAT	0	7811	7826	479
848268	644	659	CTGCAGGCGGC GGGCA	0	7917	7932	480
848279	679	694	ATCTTG GTGAGG TATC	40	7952	7967	481
848294	695	710	ATGGAAGACATG CAGG	44	7968	7983	482
848922	N/A	N/A	TAAAATGACTCA GGCT	19	8406	8421	483
848938	N/A	N/A	CATCAAGTTAGA GGCC	49	8650	8665	484
848954	N/A	N/A	TATACGGGTACC TTCT	28	9143	9158	485
848970	N/A	N/A	GCTCAGTGCAAA CTGC	0	10094	10109	486
848309	779	794	CTCGATGTAGTC GACA	62	10540	10555	487
848986	N/A	N/A	CCCGAGAAGTG GAAAC	12	10729	10744	488
849002	N/A	N/A	CCAAGATCCCAC GAGA	56	11458	11473	489

Пригнічення mRNA PCSK9 за допомогою cEt-реперів 3-10-3,
що націлюються на SEQ ID NO: 1 і 2

№ ISIS	SEQ ID: 1, стартовий сайт	SEQ ID: 1, стоп-сайт	Послідовність	% пригні- чення	SEQ ID: 2, стартовий сайт	SEQ ID 2: стоп-сайт	SEQ ID NO
849018	N/A	N/A	GAGAAAGTGGT CCTGC	35	12122	12137	490
849034	N/A	N/A	CAGCAATAACTG ATTT	42	12825	12840	491
849044	N/A	N/A	GGATACACAGG CTCGC	83	13108	13123	337
849050	N/A	N/A	CGCCTGAGAAG CTCAG	44	13353	13368	492
849066	N/A	N/A	CCACACAACGCA CATC	15	14043	14058	493
849082	N/A	N/A	GACCAAACAGTG CTCG	28	14360	14375	494
849098	N/A	N/A	CTACAAAGACCT TTTC	0	14849	14864	495
849114	N/A	N/A	TAGGAGAAAGTA GGGA	26	15533	15548	496
849130	N/A	N/A	GAATATCAATAT CTAA	19	15983	15998	497
848325	931	946	TCCCGGTGGTC ACTCT	2	16323	16338	498
848340	990	1005	GGGTCCCGTCC TCCTC	38	16382	16397	499
849146	N/A	N/A	CCACATGAGAAA GACC	0	16614	16629	500
848354	1026	1041	CATGACTGTCAC ACTT	23	16656	16671	501
848369	1074	1089	TGGCCACGCCG GCATC	17	16704	16719	502
468460	1075	1090	TTGGCCACGCC GGCAT	4	16705	16720	48
848385	1114	1129	TGGCAGTTGAG CACGC	0	16744	16759	503
849162	N/A	N/A	GTCTAGAAAAAG TCCT	65	17257	17272	504
849178	N/A	N/A	CCGTGCCAGGT CATGC	78	17957	17972	505
849194	N/A	N/A	CTGGGATACAGA CACC	42	18254	18269	506
849210	N/A	N/A	AATTAAAAGACT CCAT	18	19154	19169	507
849226	N/A	N/A	TATTAGCAATTA CACC	45	19502	19517	508
849242	N/A	N/A	TTACAGGCACAG AGTG	25	19914	19929	509
848401	1228	1243	CTGTACCCACCC GCCA	11	20059	20074	510
849258	N/A	N/A	AACAAGATTCT TCCC	30	20814	20829	511
849274	N/A	N/A	GGCAGAACTCT GGCAC	56	21163	21178	512

Пригнічення mRNA PCSK9 за допомогою cEt-реперів 3-10-3,
що націлюються на SEQ ID NO: 1 і 2

№ ISIS	SEQ ID: 1, стартовий сайт	SEQ ID: 1, стоп-сайт	Послідовність	% пригні- чення	SEQ ID: 2, стартовий сайт	SEQ ID 2: стоп-сайт	SEQ ID NO
848417	1402	1417	CCCAAAGTCCCC AGGG	0	21374	21389	513
849290	N/A	N/A	GGTGAAGATG GTGAT	10	22003	22018	514
848433	1544	1559	CATCATGGCTGC AATG	0	22037	22052	515
848449	1636	1651	GGGAACCAGGC CTCAT	25	22129	22144	516
848465	1736	1751	TGCTGACCATAC AGTC	0	22518	22533	517
849306	N/A	N/A	GTGCACTATCCT GTAG	28	23065	23080	518
849322	N/A	N/A	CAAAGACGGAAA TGGG	44	23462	23477	519
848481	1925	1940	GCACCTGGCAAT GGCG	34	23545	23560	520
848495	1993	2008	CGGGTCCCCAT GCTGG	0	23613	23628	521
849338	N/A	N/A	TGCTTAGCACTC ATCA	0	24102	24117	522
849354	N/A	N/A	CCTACATGCCAG CCTG	73	24472	24487	523
849370	N/A	N/A	AAAGAGATGCTG GCCT	28	25228	25243	524
848511	2082	2097	GCACAGGCGGC TTGTG	28	25413	25428	525
849386	N/A	N/A	CCATATTTATGC ACAT	62	25806	25821	526
849402	N/A	N/A	TTTCAGTACTCT ATAT	12	26511	26526	527
848527	2372	2387	AACGGCTGTAC GGCC	42	27515	27530	528
848543	2507	2522	AGAGAGGGACA AGTCG	47	27650	27665	529
848559	2603	2618	TTCCAGGCAAG GAGGC	23	27746	27761	530
848575	2712	2727	GGCAGCACCCG AGCAC	72	27855	27870	531
848590	2757	2772	ATAAAAGTCATT CTGC	15	27900	27915	532
848606	2787	2802	ATTGAATGCCTG GCAC	36	27930	27945	533
848622	2919	2934	CCACAGTTAGCT GGAG	45	28062	28077	534
848637	3036	3051	GCTCAGGAAAC CAAGG	12	28179	28194	535
848652	3122	3137	CTGCCGAGTCA GTCCT	66	28265	28280	536
848668	3172	3187	TGCCGGGTAGT GGAGC	49	28315	28330	537

Таблиця 7

Пригнічення mRNA PCSK9 за допомогою cEt-репмерів 3-10-3,
що націлюються на SEQ ID NO: 1 і 2

№ ISIS	SEQ ID: 1, стартовий сайт	SEQ ID: 1, стоп-сайт	Послідовність	% пригні- чення	SEQ ID: 2, стартовий сайт	SEQ ID 2: стоп-сайт	SEQ ID NO
848683	3226	3241	CCCCTCTGGTTC CAGG	43	28369	28384	538
848699	3261	3276	GCTCAGTTCCTG CTGT	18	28404	28419	539
848715	3317	3332	AGCCGGGTGAA GTAAG	26	28460	28475	540
848731	3386	3401	CACTCACCGAG CTTCC	73	28529	28544	541
848747	3471	3486	CCTTAGAAGCAT CTCC	52	28614	28629	542
848762	3576	3591	GTA AAAAGGCAA CAGA	36	28719	28734	543

Таблиця 8

Пригнічення mRNA PCSK9 за допомогою cEt-репмерів 3-10-3,
що націлюються на SEQ ID NO: 1 і 2

№ ISIS	SEQ ID: 1, стартовий сайт	SEQ ID: 1, стоп-сайт	Послідовність	% пригні- чення	SEQ ID: 2, стартовий сайт	SEQ ID 2: стоп-сайт	SEQ ID NO
848206	7	22	CGCCACCAGAG CCCCA	30	3482	3497	544
848222	207	222	CGGAATCCTGG CTGGG	55	3682	3697	545
848238	476	491	TAGCACCAGCTC CTCG	53	3951	3966	546
848254	520	535	TGCTCGGGTGC TTCGG	35	3995	4010	547
848779	N/A	N/A	GGCTGCGGGTT CGCCC	13	4070	4085	548
848795	N/A	N/A	CGAGAATACCTC CGCC	73	4682	4697	549
848811	N/A	N/A	GCTGAGTAAGG ACTTG	64	5317	5332	550
848827	N/A	N/A	TTCCGCTAAATA AAAA	9	5781	5796	551
848843	N/A	N/A	TCAGAGTAGAAC AGAG	51	6547	6562	552
848859	N/A	N/A	GAGGGAGGTGC CAAGC	31	6954	6969	553
848875	N/A	N/A	CTACAAATGCAG GCAG	63	7257	7272	554
848891	N/A	N/A	AACTACGGGCC ACACT	7	7591	7606	555
848907	N/A	N/A	ACGGATCCTGG CCCCA	45	7834	7849	556
848269	663	678	CCCGGCGGGCA GCCTG	18	7936	7951	557
848280	680	695	GATCTTGGTGAG GTAT	1	7953	7968	558

Пригнічення mRNA PCSK9 за допомогою cEt-реперів 3-10-3,
що націлюються на SEQ ID NO: 1 і 2

№ ISIS	SEQ ID: 1, стартовий сайт	SEQ ID: 1, стоп-сайт	Послідовність	% пригні- чення	SEQ ID: 2, стартовий сайт	SEQ ID 2: стоп-сайт	SEQ ID NO
848295	699	714	GGCCATGGAAG ACATG	18	7972	7987	559
848923	N/A	N/A	CTAGAGTCATGC TTTT	0	8425	8440	560
848939	N/A	N/A	GTGGAGAATCA GTGTG	40	8683	8698	561
848955	N/A	N/A	TTGAAGTCCAGC TCTC	16	9258	9273	562
848971	N/A	N/A	GCAATTTCGGTTT GTCC	65	10140	10155	563
848310	795	810	AGACAGAGGAG TCCTC	31	10556	10571	564
848987	N/A	N/A	GATCATTTAAGG CAAG	26	10850	10865	565
849003	N/A	N/A	TCCCAAGATCCC ACGA	5	11460	11475	566
849019	N/A	N/A	CAAGAGAAGCTT CTCC	20	12152	12167	567
849035	N/A	N/A	CTACAGCAATAA CTGA	46	12828	12843	568
849044	N/A	N/A	GGATACACAGG CTCGC	78	13108	13123	337
849051	N/A	N/A	GAGCAGGGAGC TCATT	0	13395	13410	569
849067	N/A	N/A	CTAGAAGACAGC ACAG	15	14085	14100	570
849083	N/A	N/A	CCGACCTGAAG ACATC	41	14380	14395	571
849099	N/A	N/A	GCCCACCGCAT AATCC	18	14897	14912	572
849115	N/A	N/A	GACAAAGGTTAG GGTA	46	15549	15564	573
849131	N/A	N/A	TGAATATCAATA TCTA	30	15984	15999	574
848326	939	954	CCTCGATTTCCC GGTG	30	16331	16346	575
848341	992	1007	GCGGGTCCCGT CCTCC	0	16384	16399	576
849147	N/A	N/A	GACCACATGAGA AAGA	0	16616	16631	577
848355	1029	1044	TGCCATGACTGT CACA	35	16659	16674	578
468460	1075	1090	TTGGCCACGCC GGCAT	19	16705	16720	48
848370	1076	1091	CTTGGCCACGC CGGCA	0	16706	16721	579
848386	1133	1148	GCTAACCGTGC CCTTC	20	16763	16778	580
849163	N/A	N/A	CAGTAAGGGAG AGAAC	3	17363	17378	581

Пригнічення mRNA PCSK9 за допомогою cEt-реперів 3-10-3,
що націлюються на SEQ ID NO: 1 і 2

№ ISIS	SEQ ID: 1, стартовий сайт	SEQ ID: 1, стоп-сайт	Послідовність	% пригні- чення	SEQ ID: 2, стартовий сайт	SEQ ID 2: стоп-сайт	SEQ ID NO
849179	N/A	N/A	CCCGTGCCAGG TCATG	38	17958	17973	582
849195	N/A	N/A	AGCTGCTAGTTA TTTA	44	18396	18411	583
849211	N/A	N/A	GAAACAGGGAC AGTTG	25	19189	19204	584
849227	N/A	N/A	GGAAGATATTAG CAAT	78	19508	19523	585
849243	N/A	N/A	CTTACAGGCACA GAGT	27	19915	19930	586
848402	1238	1253	GAGGACGCGGC TGTAC	25	20069	20084	587
849259	N/A	N/A	GTGGAACAAGAT TCCT	40	20818	20833	588
849275	N/A	N/A	AGGCAGAACTCT GGCA	56	21164	21179	589
848418	1414	1429	CCAAAGTTGGTC CCCA	0	21386	21401	590
848434	1546	1561	AGCATCATGGCT GCAA	49	22039	22054	591
848450	1641	1656	CCTCAGGGAAC CAGGC	28	22134	22149	592
849291	N/A	N/A	TGCCATCCTGCT TACC	30	22209	22224	593
848466	1738	1753	TGTGCTGACCAT ACAG	20	22520	22535	594
849307	N/A	N/A	CACCAAAATGCT GCAA	39	23094	23109	595
849323	N/A	N/A	GGCCTTAGAGTC AAAG	0	23473	23488	596
468479	1926	1941	AGCACCTGGCA ATGGC	47	23546	23561	597
848496	1997	2012	GACACGGGTCC CCATG	28	23617	23632	598
849339	N/A	N/A	ACTAAGCTAAGT GCTT	7	24113	24128	599
849355	N/A	N/A	GCAAAATGGTGC TCTT	52	24690	24705	600
849371	N/A	N/A	ACCTAGAAACAA CTCA	23	25251	25266	601
848512	2084	2099	CAGCACAGGCG GCTTG	14	25415	25430	602
849387	N/A	N/A	ATGCATATTGCA TTTC	44	25828	25843	603
849403	N/A	N/A	GGCCAGACCAC ACTCC	13	26808	26823	604
848528	2375	2390	GGCAACGGCTG TCACG	52	27518	27533	605
848544	2509	2524	TGAGAGAGGGA CAAGT	27	27652	27667	606

Таблиця 8

Пригнічення mRNA PCSK9 за допомогою сEt-репмерів 3-10-3,
що націлюються на SEQ ID NO: 1 і 2

№ ISIS	SEQ ID: 1, стартовий сайт	SEQ ID: 1, стоп-сайт	Послідовність	% пригні- чення	SEQ ID: 2, стартовий сайт	SEQ ID 2: стоп-сайт	SEQ ID NO
848560	2613	2628	AGTGAGTGAGTT CCAG	65	27756	27771	607
848576	2713	2728	TGGCAGCACCC GAGCA	56	27856	27871	608
848591	2761	2776	CTCAATAAAAGT CATT	45	27904	27919	609
848607	2791	2806	GAGGATTGAATG CCTG	37	27934	27949	610
848623	2921	2936	CTCCACAGTTAG CTGG	35	28064	28079	611
848638	3045	3060	GTAAGGTGGCT CAGG	46	28188	28203	612
848653	3123	3138	ACTGCCGAGTCA GTCC	29	28266	28281	613
848669	3180	3195	GTGTACCCTGCC GGGT	3	28323	28338	614
848684	3227	3242	CCCCCTCTGGTT CCAG	54	28370	28385	615
848700	3263	3278	TGGCTCAGTTCC TGCT	36	28406	28421	616
848716	3321	3336	GCCCAGCCGGG TGAAG	26	28464	28479	617
848732	3388	3403	ATCACTCACCGA GCTT	69	28531	28546	618
848748	3473	3488	TGCCTTAGAAGC ATCT	68	28616	28631	619
848763	3578	3593	CTGTAAAAAGGC AACA	52	28721	28736	620

Таблиця 9

Пригнічення mRNA PCSK9 за допомогою сEt-репмерів 3-10-3,
що націлюються на SEQ ID NO: 1 і 2

№ ISIS	SEQ ID: 1, стартовий сайт	SEQ ID: 1, стоп- сайт	Послідовність	% пригнічення	SEQ ID: 2, стартовий сайт	SEQ ID 2: стоп- сайт	SEQ ID NO
848207	12	27	GATCACGCCACCAGAG	0	3487	3502	621
848223	209	224	CGCGGAATCCTGGCTG	1	3684	3699	622
848239	477	492	CTAGCACAGCTCCTC	38	3952	3967	623
848255	533	548	GGCTGTGGTTCCGTGC	29	4008	4023	624
848780	N/A	N/A	AAACAGCACCGCACCG	0	4090	4105	625
848796	N/A	N/A	CCGCACACGGTCGGCA	35	4821	4836	626
848812	N/A	N/A	GAACAAGGAAGAGGGC	39	5341	5356	627
848828	N/A	N/A	CAAAGACCCATCTGAA	32	5803	5818	628
848844	N/A	N/A	TCATGAATCAAGTCCA	71	6650	6665	629
848860	N/A	N/A	GCAGAGATCAATCACA	36	6997	7012	630
848876	N/A	N/A	TCCCATCCAGATGCTC	34	7272	7287	631
848892	N/A	N/A	ATTCAGGCAAAAATGG	12	7608	7623	632
848270	665	680	TCCCCGGCGGGCAGCC	24	7938	7953	633
848281	681	696	GGATCTTGGTGAGGTA	23	7954	7969	634

Таблиця 9

Пригнічення mRNA PCSK9 за допомогою cEt-реперів 3-10-3,
що націлюються на SEQ ID NO: 1 і 2

№ ISIS	SEQ ID: 1, стартовий сайт	SEQ ID: 1, стоп- сайт	Послідовність	% пригнічення	SEQ ID: 2, стартовий сайт	SEQ ID 2: стоп- сайт	SEQ ID NO
848296	704	719	AAGAAGGCCATGGAAG	38	7977	7992	635
848908	N/A	N/A	TGCCATTCCCAAAAAG	0	8045	8060	636
848924	N/A	N/A	CAAAGGAATTTTGGAC	0	8442	8457	637
848940	N/A	N/A	TGCCATGTGGAGAATC	24	8689	8704	638
848956	N/A	N/A	TCGAACCCAGGCTGGT	0	9286	9301	639
848972	N/A	N/A	CATGACATAACAGCAC	24	10158	10173	640
848311	797	812	AAAGACAGAGGAGTCC	28	10558	10573	641
848988	N/A	N/A	AAAGAGGATCATTTAA	0	10856	10871	642
849004	N/A	N/A	CAAGAACGACAAAGCT	48	11493	11508	643
849020	N/A	N/A	GGACACGGAAGAGGCA	63	12166	12181	644
849036	N/A	N/A	ACAGAGAAATGCATGC	66	12843	12858	645
849044	N/A	N/A	GGATACACAGGCTCGC	81	13108	13123	337
849052	N/A	N/A	CTCTATCTTCCAAACC	22	13578	13593	646
849068	N/A	N/A	ATACAGGCTTATCTAG	3	14097	14112	647
849084	N/A	N/A	CAATAGGCATCTACCA	59	14444	14459	648
849100	N/A	N/A	AGGACTTACAGCCCAC	12	14907	14922	649
849116	N/A	N/A	GCCCATGCAGGACAAA	11	15559	15574	650
849132	N/A	N/A	TATGAATATCAATATC	0	15986	16001	651
468453	950	965	CATGACCCTGCCCTCG	45	16342	16357	652
848342	995	1010	GAAGCGGGTCCCCTCC	17	16387	16402	653
849148	N/A	N/A	ACACAAGGACCACATG	0	16623	16638	654
848356	1040	1055	TGCCAGGTGGGTGCCA	26	16670	16685	655
468460	1075	1090	TTGGCCACGCCGGCAT	0	16705	16720	48
848371	1077	1092	CCTTGGCCACGCCGGC	37	16707	16722	656
848387	1135	1150	CCGCTAACCGTGCCCT	17	16765	16780	657
849164	N/A	N/A	CTTGAGCTGTGCGACC	27	17497	17512	658
849180	N/A	N/A	CCCCGTGCCAGGTCAT	26	17959	17974	659
849196	N/A	N/A	ACAACAGCCACATTTA	56	18413	18428	660
849212	N/A	N/A	TGTGAAACAGGGACAG	17	19192	19207	661
849228	N/A	N/A	TAATATATACATCCTA	0	19564	19579	662
849244	N/A	N/A	CCTTACAGGCACAGAG	16	19916	19931	663
848403	1241	1256	GTTGAGGACGCGGCTG	19	20072	20087	664
849260	N/A	N/A	CCAACGCGCGCGCGCG	4	20870	20885	665
849276	N/A	N/A	GAAAATCTGACTGCCC	43	21180	21195	666
848419	1416	1431	GGCCAAAGTTGGTCCC	0	21388	21403	667
848435	1550	1565	AGACAGCATCATGGCT	43	22043	22058	668
848451	1656	1671	TCAGTACCCGCTGGTC	41	22149	22164	669
849292	N/A	N/A	GGTCACACAGACCTCC	24	22252	22267	670
848467	1744	1759	CCCGAGTGTGCTGACC	39	22526	22541	671
849308	N/A	N/A	TTCCACCAAAATGCTG	7	23097	23112	672
848482	1927	1942	CAGCACCTGGCAATGG	10	23547	23562	673
848497	1998	2013	GGACACGGGTCCCCAT	32	23618	23633	674
849324	N/A	N/A	GGCAAGCCCAGCCTCC	0	23667	23682	675
849340	N/A	N/A	AACGATAGCTAGAATT	12	24143	24158	676
849356	N/A	N/A	TGGTAGGGTTGTGGTT	0	24782	24797	677
849372	N/A	N/A	GCAAGAGCTAGGAAAC	60	25265	25280	678
848513	2086	2101	CTCAGCACAGGCGGCT	41	25417	25432	679
849388	N/A	N/A	ATGCATGCATATTGCA	0	25832	25847	680
849404	N/A	N/A	CTTCAGACTCCAGCCT	0	26944	26959	681
848529	2378	2393	GATGGCAACGGCTGTC	0	27521	27536	682

Таблиця 9

Пригнічення mRNA PCSK9 за допомогою cEt-репмерів 3-10-3,
що націлюються на SEQ ID NO: 1 і 2

№ ISIS	SEQ ID: 1, стартовий сайт	SEQ ID: 1, стоп- сайт	Послідовність	% пригнічення	SEQ ID: 2, стартовий сайт	SEQ ID 2: стоп- сайт	SEQ ID NO
848545	2511	2526	GCTGAGAGAGGGACAA	54	27654	27669	683
848561	2617	2632	CCAGAGTGAGTGAGTT	30	27760	27775	684
848577	2714	2729	CTGGCAGCACCCGAGC	52	27857	27872	685
848592	2762	2777	GCTCAATAAAAGTCAT	44	27905	27920	686
848608	2795	2810	ACCTGAGGATTGAATG	16	27938	27953	687
848624	2944	2959	AATCAGGGAGCCCCCA	0	28087	28102	688
848639	3047	3062	GAGTAAAGGTGGCTCA	19	28190	28205	689
848654	3124	3139	CACTGCCGAGTCAGTC	51	28267	28282	690
848670	3186	3201	GCGAATGTGTACCCTG	81	28329	28344	691
848685	3229	3244	CGCCCCCTCTGGTTCC	57	28372	28387	692
848701	3264	3279	CTGGCTCAGTTCCTGC	69	28407	28422	693
848717	3330	3345	AAATGAGGAGCCCCAGC	42	28473	28488	694
848733	3392	3407	TGCCATCACTCACCGA	48	28535	28550	695
848749	3482	3497	CCCCGACCATGCCTTA	43	28625	28640	696
848764	3580	3595	GGCTGTAAAAAGGCAA	68	28723	28738	697

Таблиця 10

Пригнічення mRNA PCSK9 за допомогою cEt-репмерів 3-10-3,
що націлюються на SEQ ID NO: 1 і 2

№ ISIS	SEQ ID: 1, стартовий сайт	SEQ ID: 1, стоп- сайт	Послідовність	% пригнічення	SEQ ID: 2, стартовий сайт	SEQ ID 2: стоп- сайт	SEQ ID NO
848208	15	30	GCAGATCACGCCACCA	0	3490	3505	698
848224	212	227	GCGCGCGGAATCCTGG	21	3687	3702	699
848240	478	493	GCTAGCACCAAGCTCCT	37	3953	3968	700
468441	541	556	TGGAAGGTGGCTGTGG	0	4016	4031	701
848781	N/A	N/A	CCGAGAGGAAACAGCA	52	4098	4113	702
848797	N/A	N/A	AGCAAACCTCGCCCCGC	55	4833	4848	703
848813	N/A	N/A	GGCTCAGGGAACAAGG	39	5349	5364	704
848829	N/A	N/A	CACCATCATCGCTGAA	39	5834	5849	705
848845	N/A	N/A	GCAGACATACCTGCTT	24	6693	6708	706
848861	N/A	N/A	CTACATGTGCAGAGAT	52	7005	7020	707
848877	N/A	N/A	ATAAATCTCCCATCCA	36	7279	7294	708
848893	N/A	N/A	TTTCAAATGTGCCATT	22	7621	7636	709
468443	666	681	ATCCCCGGCGGGCAGC	52	7939	7954	710
848282	682	697	AGGATCTTGTTGAGGT	47	7955	7970	711
848297	732	747	CGCCACTCATCTTCAC	23	8005	8020	712
848909	N/A	N/A	GGCCTACTAAGCACAG	49	8100	8115	713
848925	N/A	N/A	TTCAAAGGAATTTTGG	0	8444	8459	714
848941	N/A	N/A	ACCCAGGTCCAGACTC	44	8793	8808	715
848957	N/A	N/A	GGTTAGACAGCCAATA	48	9318	9333	716
848973	N/A	N/A	CTAAATCATGACATAA	14	10164	10179	717
848312	799	814	GCAAAGACAGAGGAGT	46	10560	10575	718
848989	N/A	N/A	TCCAAGGTAAGTGACAG	52	10924	10939	719
849005	N/A	N/A	GACAAGAACGACAAAG	46	11495	11510	720
849021	N/A	N/A	GACAATGAAGAGGAGA	69	12240	12255	721
849037	N/A	N/A	CTCAATACCTGACAGA	50	12854	12869	722
849044	N/A	N/A	GGATACACAGGCTCGC	81	13108	13123	337

Пригнічення mRNA PCSK9 за допомогою cEt-репрмерів 3-10-3,
що націлюються на SEQ ID NO: 1 і 2

№ ISIS	SEQ ID: 1, стартовий сайт	SEQ ID: 1, стоп- сайт	Послідовність	% пригнічення	SEQ ID: 2, стартовий сайт	SEQ ID 2: стоп- сайт	SEQ ID NO
849053	N/A	N/A	TGGTAAAAGCCCCCAC	39	13677	13692	723
849069	N/A	N/A	ATACATTGGCAGACAG	56	14121	14136	724
849085	N/A	N/A	ACTCATCAATAGGCAT	79	14450	14465	725
849101	N/A	N/A	CATCACAGGACTTACA	0	14913	14928	726
849117	N/A	N/A	CAAGAGACTCACTGGG	16	15581	15596	727
849133	N/A	N/A	TGCCAAGAAGGACCCA	61	16020	16035	728
848327	953	968	GACCATGACCCTGCC	41	16345	16360	729
848343	997	1012	TGGAAGCGGGTCCCGT	11	16389	16404	730
849149	N/A	N/A	TGCTCGACGAACACAA	0	16633	16648	731
848357	1053	1068	CGCTGACCACCCCTGC	33	16683	16698	732
468460	1075	1090	TTGGCCACGCCGGCAT	7	16705	16720	48
848372	1078	1093	CCCTTGCCACGCCGG	49	16708	16723	733
848388	1137	1152	TGCCGCTAACCGTGCC	10	16767	16782	734
849165	N/A	N/A	GTGGAAGTCAAGCTGC	42	17550	17565	735
849181	N/A	N/A	GCCCCGTGCCAGGTCA	58	17960	17975	736
849197	N/A	N/A	TAGGAGACAGCTAGTG	25	18486	18501	737
849213	N/A	N/A	CACAACTTGAACAGA	38	19248	19263	738
849229	N/A	N/A	CTTAATATATACATCC	0	19566	19581	739
849245	N/A	N/A	GCCAAGGTCACCCCTT	0	19963	19978	740
848404	1283	1298	GACCAGCACGACCCCA	13	20114	20129	741
849261	N/A	N/A	ACCTAGGTTACCGCTG	33	20918	20933	742
849277	N/A	N/A	AGGAAAATCTGACTGC	26	21182	21197	743
848420	1423	1438	ACACAGCGGCCAAAGT	0	21395	21410	744
848436	1552	1567	GCAGACAGCATCATGG	76	22045	22060	745
848452	1658	1673	GGTCAGTACCCGCTGG	29	22151	22166	746
849293	N/A	N/A	CCTATTTAAGGTGGCG	51	22311	22326	747
848468	1753	1768	CGTGTAGGCCCGAGT	44	22535	22550	748
849309	N/A	N/A	CAGAAATGCCTGCCCC	64	23141	23156	749
848483	1928	1943	GCAGCACCTGGCAATG	0	23548	23563	750
848498	1999	2014	TGGACACGGGTCCCCA	2	23619	23634	751
849325	N/A	N/A	CCTCACCCAGGGCAA	0	23678	23693	752
849341	N/A	N/A	GTAACGATAGCTAGAA	52	24145	24160	753
849357	N/A	N/A	TGAACATGGTAGGGTT	62	24788	24803	754
849373	N/A	N/A	AGGCAAGAGCTAGGAA	51	25267	25282	755
848514	2113	2128	ACGCACTGGTTGGGCT	5	25444	25459	756
849389	N/A	N/A	GTAAATAGATCAGAG	15	25989	26004	757
849405	N/A	N/A	CCCCATAGCCTGCCCC	0	27058	27073	758
848530	2381	2396	GCAGATGGCAACGGCT	14	27524	27539	759
848546	2520	2535	CCATGGAGGGCTGAGA	3	27663	27678	760
848562	2619	2634	ACCCAGAGTGAGTGAG	29	27762	27777	761
848578	2715	2730	GCTGGCAGCACCCGAG	18	27858	27873	762
848593	2763	2778	AGCTCAATAAAAGTCA	61	27906	27921	763
848609	2820	2835	GAAGAATCCTGCCTCC	42	27963	27978	764
848625	2946	2961	TTAATCAGGGAGCCCC	31	28089	28104	765
848640	3050	3065	GCAGAGTAAAGGTGGC	38	28193	28208	766
848655	3125	3140	ACACTGCCGAGTCAGT	32	28268	28283	767
848671	3188	3203	GTGCGAATGTGTACCC	68	28331	28346	768
848686	3237	3252	GGCAGGCACGCCCCCT	17	28380	28395	769
848702	3265	3280	TCTGGCTCAGTTCCTG	51	28408	28423	770
848718	3332	3347	AAAAATGAGGAGCCCA	17	28475	28490	771

Таблиця 10

Пригнічення mRNA PCSK9 за допомогою cEt-репмерів 3-10-3,
що націлюються на SEQ ID NO: 1 і 2

№ ISIS	SEQ ID: 1, стартовий сайт	SEQ ID: 1, стоп- сайт	Послідовність	% пригнічення	SEQ ID: 2, стартовий сайт	SEQ ID 2: стоп- сайт	SEQ ID NO
848734	3415	3430	TTCCATGCCTGCAGGC	35	28558	28573	772
848750	3502	3517	GGACAGTTGTTGGCCC	25	28645	28660	773
848765	3588	3603	GAAAAGTTGGCTGTAA	22	28731	28746	774

Таблиця 11

Пригнічення mRNA PCSK9 за допомогою cEt-репмерів 3-10-3,
що націлюються на SEQ ID NO: 1 і 2

№ ISIS	SEQ ID: 1, стартовий сайт	SEQ ID: 1, стоп- сайт	Послідовність	% пригнічення	SEQ ID: 2, стартовий сайт	SEQ ID 2: стоп- сайт	SEQ ID NO
848209	51	66	ACCTTCTAGGGTGTGG	0	3526	3541	775
848225	242	257	CTGAAGTTCAGGAGCA	35	3717	3732	776
848241	479	494	GGCTAGCACCAGCTCC	58	3954	3969	777
848256	549	564	CGCAGCGGTGGAAGGT	15	4024	4039	778
848782	N/A	N/A	GCGAAGAGCCCTCGGC	33	4158	4173	779
848798	N/A	N/A	GGGAAGAAGCTTCCCA	0	4882	4897	780
848814	N/A	N/A	AGAAAGTCAAAGGCTC	74	5360	5375	781
848830	N/A	N/A	GACACCATCATCGCTG	67	5836	5851	782
848846	N/A	N/A	GGCAGACATACCTGCT	0	6694	6709	783
848862	N/A	N/A	GGCCTTAAGCTGCTTT	10	7048	7063	784
848878	N/A	N/A	ATATAAATCTCCCATC	9	7281	7296	785
848894	N/A	N/A	TCACATGGTTATATAA	37	7640	7655	786
848271	667	682	TATCCCCGGCGGGCAG	35	7940	7955	787
848283	683	698	CAGGATCTTGGTGAGG	49	7956	7971	788
848298	740	755	CAGCAGGTGCGCACTC	5	8013	8028	789
848910	N/A	N/A	AGCAATGGGCCTACTA	0	8107	8122	790
848926	N/A	N/A	AGCAACAGCTTCAAAG	11	8453	8468	791
848942	N/A	N/A	CTGATTAACCATGGG	46	8833	8848	792
848958	N/A	N/A	TTACAGATAGAGGAAT	0	9365	9380	793
848974	N/A	N/A	GGACATGGAGTGAAGC	7	10200	10215	794
848313	801	816	GGGCAAAGACAGAGGA	11	10562	10577	795
848990	N/A	N/A	GGTAGAGTCACCATCA	40	10953	10968	796
849006	N/A	N/A	TCTCACAGCAACCTGT	0	11548	11563	797
849022	N/A	N/A	TCCTAACCCCCACAAC	0	12373	12388	798
849038	N/A	N/A	TGCAGGGCTAAATCA	34	12880	12895	799
849044	N/A	N/A	GGATACACAGGCTCGC	78	13108	13123	337
849054	N/A	N/A	GGCAGGTGGGCCTGGT	0	13689	13704	800
849070	N/A	N/A	GGATACATTGGCAGAC	41	14123	14138	801
849086	N/A	N/A	GTGTTAGGAGCTTTCA	60	14465	14480	802
849102	N/A	N/A	AGACACATCACAGGAC	27	14918	14933	803
849118	N/A	N/A	AAGAAGCAGGCACTGG	32	15608	15623	804
849134	N/A	N/A	AAGGAAAGGGAGGCCT	0	16081	16096	805
848328	964	979	TCGAAGTCGGTGACCA	17	16356	16371	806
848344	999	1014	TGTGGAAGCGGGTCCC	24	16391	16406	807
848358	1055	1070	GCCGCTGACCACCCCT	0	16685	16700	808
468460	1075	1090	TTGGCCACGCCGGCAT	30	16705	16720	48
848373	1079	1094	ACCCTTGGCCACGCCG	30	16709	16724	809
848389	1145	1160	TATGAGGGTGCCGCTA	4	16775	16790	810

Пригнічення mRNA PCSK9 за допомогою cEt-репмерів 3-10-3,
що націлюються на SEQ ID NO: 1 і 2

№ ISIS	SEQ ID: 1, стартовий сайт	SEQ ID: 1, стоп- сайт	Послідовність	% пригнічення	SEQ ID: 2, стартовий сайт	SEQ ID 2: стоп- сайт	SEQ ID NO
849150	N/A	N/A	ACTTACCTATGAGGGT	0	16782	16797	811
849166	N/A	N/A	GGCTTACAGTGGAAGT	8	17558	17573	812
849182	N/A	N/A	TGCCCCGTGCCAGGTC	41	17961	17976	813
849198	N/A	N/A	CCAGGAGCCGTGGCCA	12	18537	18552	814
849214	N/A	N/A	ACACAACTTGAACAG	10	19249	19264	815
849230	N/A	N/A	TCTTAATATATACATC	0	19567	19582	816
849246	N/A	N/A	GAACAAAGCCAAGGTC	0	19970	19985	817
848405	1286	1301	GGTGACCAGCACGACC	0	20117	20132	818
849262	N/A	N/A	CCTTGATAGGCCAGGG	0	20937	20952	819
849278	N/A	N/A	TCCCACTCAAATGTCC	0	21205	21220	820
848421	1425	1440	CCACACAGCGGCCAAA	0	21397	21412	821
848437	1554	1569	CGGCAGACAGCATCAT	72	22047	22062	822
848453	1681	1696	GGCAGGGCGGCCACCA	0	22174	22189	823
849294	N/A	N/A	AAAATATTGCACAGCC	0	22353	22368	824
848469	1760	1775	GGCCATCCGTGTAGGC	0	22542	22557	825
849310	N/A	N/A	AGCATTAAGACCCCAT	21	23167	23182	826
848484	1929	1944	GGCAGCACCTGGCAAT	17	23549	23564	827
848499	2000	2015	GTGGACACGGGTCCCC	17	23620	23635	828
849326	N/A	N/A	AGAAAGAGACCCCTCC	0	23692	23707	829
849342	N/A	N/A	AAACAATAGTAACGAT	0	24153	24168	830
849358	N/A	N/A	TCTGAACATGGTAGGG	58	24790	24805	831
849374	N/A	N/A	GCCCATCCCCATCAGA	6	25303	25318	832
848515	2157	2172	GGGCATGGCAGCAGGA	17	25488	25503	833
849390	N/A	N/A	CTTCAGCATGCAGCTC	6	26093	26108	834
849406	N/A	N/A	TGAAACTGATGGCCCC	22	27070	27085	835
848531	2383	2398	CAGCAGATGGCAACGG	25	27526	27541	836
848547	2522	2537	GGCCATGGAGGGCTGA	0	27665	27680	837
848563	2623	2638	AGGCACCCAGAGTGAG	42	27766	27781	838
848579	2716	2731	AGCTGGCAGCACCCGA	20	27859	27874	839
848594	2770	2785	GAACAAGAGCTCAATA	13	27913	27928	840
848610	2822	2837	GGGAAGAATCCTGCCT	25	27965	27980	841
848626	2948	2963	CATTAATCAGGGAGCC	21	28091	28106	842
848641	3052	3067	GAGCAGAGTAAAGGTG	23	28195	28210	843
848656	3126	3141	CACACTGCCGAGTCAG	56	28269	28284	844
848672	3213	3228	AGGTTTCTTCCTCTGT	60	28356	28371	845
848687	3243	3258	GAGCTTGGCAGGCACG	67	28386	28401	846
848703	3266	3281	TTCTGGCTCAGTTCCT	20	28409	28424	847
848719	3334	3349	GTAAAAATGAGGAGCC	29	28477	28492	848
848735	3421	3436	AAAAAGTTCCATGCCT	9	28564	28579	849
848751	3506	3521	GGAGGGACAGTTGTTG	0	28649	28664	850
848766	3590	3605	TAGAAAAGTTGGCTGT	22	28733	28748	851

Таблиця 12

Пригнічення mRNA PCSK9 за допомогою cEt-репмерів 3-10-3,
що націлюються на SEQ ID NO: 1 і 2

№ ISIS	SEQ ID: 1, стартовий сайт	SEQ ID: 1, стоп- сайт	Послідовність	% пригнічення	SEQ ID: 2, стартовий сайт	SEQ ID 2: стоп- сайт	SEQ ID NO
848345	1012	1027	TTGCTGGCCTGTCTGT	3	N/A	N/A	852
848390	1148	1163	GCCTATGAGGGTGCCG	0	N/A	N/A	853
848454	1708	1723	TGCCAACCTGCCCAT	8	N/A	N/A	854
848210	56	71	CGGAAACCTTCTAGGG	0	3531	3546	855
848226	244	259	AGCTGAAGTTCAGGAG	50	3719	3734	856
848242	480	495	AGGCTAGCACCAGCTC	37	3955	3970	857
848257	552	567	TGGCGCAGCGGTGGAA	0	4027	4042	858
848783	N/A	N/A	CCACTACCCGTCCTCC	0	4211	4226	859
848799	N/A	N/A	CGGGAAGAAGCTTCCC	0	4883	4898	860
848815	N/A	N/A	CCCCACAACATCCCTC	5	5377	5392	861
848831	N/A	N/A	AAAGAACTGTGGACAT	43	5935	5950	862
848847	N/A	N/A	AGGCAGACATACCTGC	0	6695	6710	863
848863	N/A	N/A	CTGCAAGCTCTCCAGG	17	7095	7110	864
848879	N/A	N/A	CAAGAGTGACGGTTAT	45	7295	7310	865
848895	N/A	N/A	TATTATTCACATGGTT	41	7646	7661	866
848272	668	683	GTATCCCCGGCGGGCA	37	7941	7956	867
848284	684	699	GCAGGATCTTGGTGAG	0	7957	7972	868
848299	743	758	CTCCAGCAGGTCGCCA	20	8016	8031	869
848911	N/A	N/A	ATACATACTTGCTGTC	21	8137	8152	870
848927	N/A	N/A	TGGATAGCAACAGCTT	70	8458	8473	871
848943	N/A	N/A	TGCTGAGCTGATTAAC	27	8840	8855	872
848959	N/A	N/A	AATTATTATAACTGGT	0	9381	9396	873
848975	N/A	N/A	GGGCAGGATGGACATG	4	10209	10224	874
848314	817	832	TTCCACGGGATGCTCT	3	10578	10593	875
848991	N/A	N/A	TTAAAGGATCTGGTCC	31	11011	11026	876
849007	N/A	N/A	GTGTATGCAAAGTCAC	55	11624	11639	877
849023	N/A	N/A	AGGGAACAGTGGCTGC	42	12407	12422	878
849039	N/A	N/A	TTATTGAATGGTAAGA	37	12905	12920	879
849044	N/A	N/A	GGATACACAGGCTCGC	77	13108	13123	880
849055	N/A	N/A	CTGCAAGCATGGCCAG	33	13710	13725	881
849071	N/A	N/A	ACAACCTGGATACATTG	57	14129	14144	882
849087	N/A	N/A	CACCTTGGTTTCTTCT	28	14560	14575	883
849103	N/A	N/A	CTTATGGCTTCGGTCA	42	15107	15122	884
849119	N/A	N/A	AGATACCAGGAGGGCT	48	15730	15745	885
849135	N/A	N/A	ATAGACAAGGAAAGGG	68	16087	16102	886
848329	971	986	CACATTCTCGAAGTCG	25	16363	16378	887
848359	1056	1071	GGCCGCTGACCACCCC	19	16686	16701	888
468460	1075	1090	TTGGCCACGCCGGCAT	10	16705	16720	48
848374	1080	1095	CACCCTTGGCCACGCC	37	16710	16725	888
849151	N/A	N/A	ATGGAGAGAGACCAGC	20	16811	16826	889
849167	N/A	N/A	CACCAGAGCCAGTGTT	0	17590	17605	890
849183	N/A	N/A	CTGCCCCGTGCCAGGT	0	17962	17977	891
849199	N/A	N/A	TGTCAAATGAGGTGTG	15	18586	18601	892
849215	N/A	N/A	ATGAGAAGGGCACACT	0	19342	19357	893
849231	N/A	N/A	AACTCTTAATATATAC	0	19570	19585	894
849247	N/A	N/A	AGGAACAAAGCCAAAGG	31	19972	19987	895
848406	1293	1308	CGGCAGCGGTGACCAG	0	20124	20139	896
849263	N/A	N/A	GCCTTGATAGGCCAGG	33	20938	20953	897

Таблиця 12

Пригнічення mRNA PCSK9 за допомогою cEt-репмерів 3-10-3,
що націлюються на SEQ ID NO: 1 і 2

№ ISIS	SEQ ID: 1, стартовий сайт	SEQ ID: 1, стоп- сайт	Послідовність	% пригнічення	SEQ ID: 2, стартовий сайт	SEQ ID 2: стоп- сайт	SEQ ID NO
849279	N/A	N/A	AGAGAAAGGAGCCCAA	0	21290	21305	898
848422	1427	1442	GTCCACACAGCGGCCA	5	21399	21414	899
848438	1558	1573	GGCTCGGCAGACAGCA	58	22051	22066	900
849295	N/A	N/A	GGCTTAAAGAACATAC	28	22397	22412	901
848470	1772	1787	GGCGACGGCTGTGGCC	0	22554	22569	902
849311	N/A	N/A	GAGCATTAAAGACCCCA	32	23168	23183	903
468480	1930	1945	AGGCAGCACCTGGCAA	19	23550	23565	904
848500	2001	2016	AGTGGACACGGGTCCC	56	23621	23636	905
849327	N/A	N/A	TCACACTTGTGAGGAC	0	23737	23752	906
849343	N/A	N/A	AAAGCAACGGGTGATG	0	24170	24185	907
849359	N/A	N/A	GTAAGATGGAAAGAGA	55	24877	24892	908
849375	N/A	N/A	CTGGGATGCTCCGTCT	0	25324	25339	909
848516	2172	2187	TGCATTCCAGACCTGG	6	25503	25518	910
849391	N/A	N/A	TGCTAACACCTTCAG	0	26103	26118	911
849407	N/A	N/A	TACCATGCCAGTGCCA	29	27098	27113	912
848532	2386	2401	CGGCAGCAGATGGCAA	27	27529	27544	913
848548	2527	2542	TGCCAGGCCATGGAGG	0	27670	27685	914
848564	2628	2643	GGAGGAGGCACCCAGA	20	27771	27786	915
468487	2720	2735	GAGCAGCTGGCAGCAC	42	27863	27878	916
848595	2771	2786	GGAACAAGAGCTCAAT	47	27914	27929	917
848611	2828	2843	ATCCATGGGAAGAATC	15	27971	27986	918
848627	2951	2966	CTCCATTAATCAGGGA	26	28094	28109	919
848642	3055	3070	ATAGAGCAGAGTAAAG	0	28198	28213	920
848657	3127	3142	GCACACTGCCGAGTCA	46	28270	28285	921
848673	3214	3229	CAGGTTTCTTCCTCTG	34	28357	28372	922
848688	3245	3260	GTGAGCTTGGCAGGCA	70	28388	28403	923
848704	3267	3282	TTTCTGGCTCAGTTCC	54	28410	28425	924
848720	3336	3351	CCGTAAAAATGAGGAG	17	28479	28494	925
848736	3423	3438	GGAAAAAGTTCCATGC	57	28566	28581	926
468502	3508	3523	AAGGAGGGACAGTTGT	0	28651	28666	927
848767	3592	3607	TCTAGAAAAGTTGGCT	39	28735	28750	928

Таблиця 13

Пригнічення mRNA PCSK9 за допомогою cEt-репмерів 3-10-3,
що націлюються на SEQ ID NO: 1 і 2

№ ISIS	SEQ ID: 1, стартовий сайт	SEQ ID: 1, стоп- сайт	Послідовність	% пригнічення	SEQ ID: 2, стартовий сайт	SEQ ID 2: стоп- сайт	SEQ ID NO
848258	561	576	ACGGATCCTTGGCGCA	38	N/A	N/A	929
848300	753	768	TCAAGGCCAGCTCCAG	23	N/A	N/A	930
848346	1014	1029	ACTTGCTGGCCTGTCT	0	N/A	N/A	931
848391	1154	1169	CTCCAGGCCTATGAGG	0	N/A	N/A	932
848211	58	73	TGCGGAAACCTTCTAG	0	3533	3548	933
848227	258	273	GAGGACTGTGCAGGAG	42	3733	3748	934
848243	481	496	AAGGCTAGCACCCAGCT	23	3956	3971	935
848784	N/A	N/A	GGATATCCTGGCAGTG	0	4350	4365	936

Пригнічення mRNA PCSK9 за допомогою cEt-репрмерів 3-10-3,
що націлюються на SEQ ID NO: 1 і 2

№ ISIS	SEQ ID: 1, стартовий сайт	SEQ ID: 1, стоп- сайт	Послідовність	% пригнічення	SEQ ID: 2, стартовий сайт	SEQ ID 2: стоп- сайт	SEQ ID NO
848800	N/A	N/A	GAAAAAGCTAGTGGTC	30	4905	4920	937
848816	N/A	N/A	CTTGAAATGCCCTTTC	0	5408	5423	938
848832	N/A	N/A	TACATTTTCAGACGGTG	61	6279	6294	939
848848	N/A	N/A	ATTATAGCAGCCACTA	13	6761	6776	940
848864	N/A	N/A	ATTTATTCAGCTCATG	1	7114	7129	941
848880	N/A	N/A	TGGGAAAAGTCAAGAGT	44	7304	7319	942
848896	N/A	N/A	GCCAACTATTATTATT	26	7655	7670	943
466846	669	684	GGTATCCCCGGCGGGC	45	7942	7957	944
848285	685	700	TGCAGGATCTTGGTGA	0	7958	7973	945
848912	N/A	N/A	GATAAGTGCTCAATAC	33	8149	8164	946
848928	N/A	N/A	CTGGATAGCAACAGCT	71	8459	8474	947
848944	N/A	N/A	CGCCACAGGCCTTGGT	30	8881	8896	948
848960	N/A	N/A	CCAATTATTATAACTG	21	9383	9398	949
848976	N/A	N/A	AGCCAGGCTGTGCCAA	0	10231	10246	950
848315	824	839	CTCCAGGTTCCACGGG	0	10585	10600	951
848992	N/A	N/A	ATTAAAGGATCTGGTC	2	11012	11027	952
849008	N/A	N/A	CAGACATATGCAAGGT	68	11652	11667	953
849024	N/A	N/A	GCCCAAGGGAGAGGAG	0	12421	12436	954
849040	N/A	N/A	GTTATTATTGAATGGT	80	12909	12924	955
849044	N/A	N/A	GGATACACAGGCTCGC	76	13108	13123	337
849056	N/A	N/A	CAGGAGGCTGCAAGCA	49	13717	13732	956
849072	N/A	N/A	CAGGAAGCAGCCCAAG	0	14175	14190	957
849088	N/A	N/A	CTCCACTGATCAGTCC	49	14582	14597	958
849104	N/A	N/A	CCAAATATGCTGCAGA	20	15185	15200	959
849120	N/A	N/A	AGAGACAGGAAGCTGC	63	15808	15823	960
849136	N/A	N/A	CACAGAACTACAGAG	0	16199	16214	961
848330	974	989	GGGCACATTCTCGAAG	0	16366	16381	962
848360	1057	1072	CGGCCGCTGACCACCC	0	16687	16702	963
468460	1075	1090	TTGGCCACGCCGGCAT	0	16705	16720	48
848375	1081	1096	GCACCCTTGGCCACGC	24	16711	16726	964
849152	N/A	N/A	CCAGATGGAGAGAGAC	26	16815	16830	965
849168	N/A	N/A	GGCTAGTGGGCTGCCT	0	17613	17628	966
849184	N/A	N/A	CCCTGCCCCGTGCCAG	0	17964	17979	967
849200	N/A	N/A	GCCTAACGCAGCTCTG	62	18644	18659	968
849216	N/A	N/A	GAGGAATGAGAAGGGC	61	19347	19362	969
849232	N/A	N/A	CCGCACGGTCACATGA	19	19592	19607	970
849248	N/A	N/A	GTGCCACAAGAAGCCC	9	20268	20283	971
					20286	20301	
848407	1301	1316	GAAGTTGCCGGCAGCG	24	20132	20147	972
849264	N/A	N/A	TAAATTCGGCCGCCAG	9	20958	20973	973
848423	1433	1448	AAAGAGGTCCACACAG	0	21405	21420	974
849280	N/A	N/A	CTGTTAGCATCACGGT	25	21542	21557	975
848439	1574	1589	GGCCAGGGTGAGCTCC	0	22067	22082	976
849296	N/A	N/A	GAGAGAGGAGGGCTTA	0	22407	22422	977
848455	1716	1731	AAAACAGCTGCCAACC	0	22498	22513	978
848471	1774	1789	CGGGCGACGGCTGTGG	0	22556	22571	979
849312	N/A	N/A	ACACGAGCATTAAGAC	45	23172	23187	980
848485	1932	1947	GCAGGCAGCACCTGGC	7	23552	23567	981
848501	2002	2017	CAGTGGACACGGGTCC	37	23622	23637	982

Таблиця 13

Пригнічення mRNA PCSK9 за допомогою cEt-репмерів 3-10-3,
що націлюються на SEQ ID NO: 1 і 2

№ ISIS	SEQ ID: 1, стартовий сайт	SEQ ID: 1, стоп- сайт	Послідовність	% пригнічення	SEQ ID: 2, стартовий сайт	SEQ ID 2: стоп- сайт	SEQ ID NO
849328	N/A	N/A	CTGCAAGTCAGGCTTG	20	23764	23779	983
849344	N/A	N/A	TTTAAAGCAACGGGTG	47	24173	24188	984
849360	N/A	N/A	AGCTACACTGAGGCTC	23	24906	24921	985
848517	2177	2192	GACTTTGCATTCCAGA	41	25508	25523	986
849376	N/A	N/A	GGCAGAGGAAAGCCAG	0	25355	25370	987
849392	N/A	N/A	TGTCACATTCCAGGGC	43	26171	26186	988
849408	N/A	N/A	AGATAGACAGATGCCT	8	27113	27128	989
848533	2402	2417	CGCCAGGTGCCGGCTC	0	27545	27560	990
848549	2550	2565	GCGGAAGCATCCCCAT	0	27693	27708	991
848565	2669	2684	CCCCACAGTGAGGGAG	20	27812	27827	992
848580	2727	2742	ACATTGGGAGCAGCTG	34	27870	27885	993
848596	2772	2787	CGGAACAAGAGCTCAA	70	27915	27930	994
848612	2832	2847	CCCTATCCATGGGAAG	39	27975	27990	995
848628	2959	2974	AGCTAAGCCTCCATTA	15	28102	28117	996
848643	3057	3072	GCATAGAGCAGAGTAA	0	28200	28215	997
848658	3128	3143	TGCACACTGCCGAGTC	49	28271	28286	998
848674	3215	3230	CCAGGTTTCTTCCTCT	58	28358	28373	999
848689	3246	3261	TGTGAGCTTGGCAGGC	39	28389	28404	1000
848705	3268	3283	GTTTCTGGCTCAGTTC	3	28411	28426	1001
848721	3338	3353	ACCCGTAAAAATGAGG	0	28481	28496	1002
848737	3425	3440	ACGGAAAAAGTTCCAT	18	28568	28583	1003
848752	3511	3526	CTCAAGGAGGGACAGT	33	28654	28669	1004
848768	3599	3614	AAACAGGTCTAGAAAA	17	28742	28757	1005

Таблиця 14

Пригнічення mRNA PCSK9 за допомогою cEt-репмерів 3-10-3,
що націлюються на SEQ ID NO: 1 і 2

№ ISIS	SEQ ID: 1, стартовий сайт	SEQ ID: 1, стоп- сайт	Послідовність	% пригні- чення	SEQ ID: 2, стартовий сайт	SEQ ID 2: стоп- сайт	SEQ ID NO
468456	1015	1030	CACTTGCTGGCCTGTC	22	N/A	N/A	1006
848259	565	580	CTCCACGGATCCTTGG	0	N/A	N/A	1007
848301	754	769	TTCAAGGCCAGCTCCA	42	N/A	N/A	1008
848392	1159	1174	ATAAACTCCAGGCCTA	37	N/A	N/A	1009
848212	64	79	CGTCGCTGCGGAAACC	41	3539	3554	1010
848228	293	308	GTCCACGCCGGCGGCG	32	3768	3783	1011
848244	482	497	CAAGGCTAGCACCAGC	45	3957	3972	1012
848785	N/A	N/A	GAAATCTGGGCAGGAT	39	4362	4377	1013
848801	N/A	N/A	CACCACAGCTAGTGAG	28	5003	5018	1014
848817	N/A	N/A	CACTATTTCCAGAACA	20	5445	5460	1015
848833	N/A	N/A	AATAATCTCATGTCAG	77	6356	6371	1016
848849	N/A	N/A	CAAATTATAGCAGCCA	85	6764	6779	1017
848865	N/A	N/A	GATTTATTGAGCTCAT	65	7115	7130	1018
848881	N/A	N/A	CCACAGTACCTATGAC	0	7330	7345	1019
848897	N/A	N/A	CAAATGCGGACCAAAA	38	7694	7709	1020
848273	670	685	AGGTATCCCCGGCGGG	26	7943	7958	1021
848286	686	701	ATGCAGGATCTTGGTG	0	7959	7974	1022

Пригнічення mRNA PCSK9 за допомогою cEt-реперів 3-10-3,
що націлюються на SEQ ID NO: 1 і 2

№ ISIS	SEQ ID: 1, стартовий сайт	SEQ ID: 1, стоп- сайт	Послідовність	% пригні- чення	SEQ ID: 2, стартовий сайт	SEQ ID 2: стоп- сайт	SEQ ID NO
848913	N/A	N/A	CGATAAGTGCTCAATA	25	8150	8165	1023
848929	N/A	N/A	AAAGAAGGGACTTCAC	29	8476	8491	1024
848945	N/A	N/A	ACTTAGACTACGGGTT	25	8931	8946	1025
848961	N/A	N/A	TCCTTAAATGAATGTT	41	9399	9414	1026
848977	N/A	N/A	CTTGATCAGGCTGGGA	0	10332	10347	1027
848316	833	848	GGTAATCCGCTCCAGG	59	10594	10609	1028
848993	N/A	N/A	TCCCATTAAAGGATCT	23	11016	11031	1029
849009	N/A	N/A	ACACATGACCGACCAG	0	11773	11788	1030
849025	N/A	N/A	CTCCAGCCAAGCCCTT	40	12570	12585	1031
849041	N/A	N/A	TCTGGATACACTGTTG	27	13008	13023	1032
849044	N/A	N/A	GGATACACAGGCTCGC	85	13108	13123	337
849057	N/A	N/A	GGTCAGGAGGCTGCAA	61	13720	13735	1033
849073	N/A	N/A	TGCTCAGGAAGCAGCC	43	14179	14194	1034
849089	N/A	N/A	CCCTAAGGCCTCCAGT	41	14610	14625	1035
849105	N/A	N/A	CTGAACAGCACCTCTG	37	15220	15235	1036
849121	N/A	N/A	TTAGAGACAGGAAGCT	28	15810	15825	1037
849137	N/A	N/A	CTTATAGTTAACACAC	0	16212	16227	1038
848331	980	995	CTCCTCGGGCACATTC	7	16372	16387	1039
848361	1058	1073	CCGGCCGCTGACCACC	30	16688	16703	1040
468460	1075	1090	TTGGCCACGCCGGCAT	31	16705	16720	48
848376	1082	1097	GGCACCCCTTGGCCACG	52	16712	16727	1041
849153	N/A	N/A	GCCCAAGCCACCTCCC	0	16840	16855	1042
849169	N/A	N/A	AGGAAAGTCTCAGGGC	78	17681	17696	1043
849185	N/A	N/A	AGCCCCTGCCCGTGC	18	17967	17982	1044
849201	N/A	N/A	GGCCTAACGCAGCTCT	34	18645	18660	1045
849217	N/A	N/A	AGGCACCAAGAGGATG	20	19370	19385	1046
849233	N/A	N/A	GCGGATTCAGACTTG	80	19613	19628	1047
848408	1304	1319	CCGGAAGTTGCCGGCA	3	20135	20150	1048
849249	N/A	N/A	CGTGCCACAAGAAGCC	21	20269	20284	1049
					20287	20302	
849265	N/A	N/A	GCCTTTAAATTCGGCC	0	20963	20978	1050
848424	1435	1450	GCAAAGAGGTCCACAC	0	21407	21422	1051
849281	N/A	N/A	GGCACTGGAGGTCCCG	31	21583	21598	1052
848440	1582	1597	CTCAACTCGGCCAGGG	43	22075	22090	1053
849297	N/A	N/A	TAGGAGAGAGGAGGGC	21	22410	22425	1054
848456	1718	1733	GCAAAACAGCTGCCAA	24	22500	22515	1055
848472	1778	1793	GCAGCGGGCGACGGCT	0	22560	22575	1056
849313	N/A	N/A	CTCTCACACGAGCATT	11	23177	23192	1057
848486	1933	1948	AGCAGGCAGCACCTGG	35	23553	23568	1058
848502	2003	2018	GCACTGGACACGGGTC	43	23623	23638	1059
849329	N/A	N/A	GTATGGAAGTCAAGT	0	23772	23787	1060
849345	N/A	N/A	ATTTTAAAGCAACGGG	75	24175	24190	1061
849361	N/A	N/A	AAACCTAAATAGTGG	4	24928	24943	1062
849377	N/A	N/A	GGGCAGAGGAAAGCCA	12	25356	25371	1063
848518	2190	2205	TTCCATGCTCCTTGAC	11	25521	25536	1064
849393	N/A	N/A	ATACACTCAGGTTTCT	45	26199	26214	1065
849409	N/A	N/A	ACCCAGGCGGTTCTGC	10	27185	27200	1066
848534	2427	2442	GTCAGTGGAGCTCCTG	59	27570	27585	1067
848550	2554	2569	AAAGGCGGAAGCATCC	23	27697	27712	1068
848566	2677	2692	GTGAAATGCCCCACAG	34	27820	27835	1069

Таблиця 14

Пригнічення mRNA PCSK9 за допомогою cEt-репмерів 3-10-3,
що націлюються на SEQ ID NO: 1 і 2

№ ISIS	SEQ ID: 1, стартовий сайт	SEQ ID: 1, стоп- сайт	Послідовність	% пригні- чення	SEQ ID: 2, стартовий сайт	SEQ ID 2: стоп- сайт	SEQ ID NO
848581	2729	2744	GCACATTGGGAGCAGC	58	27872	27887	1070
848597	2773	2788	ACGGAACAAGAGCTCA	77	27916	27931	1071
848613	2869	2884	CAACGATGTTTGTCCC	67	28012	28027	1072
848629	2962	2977	GAAAGCTAAGCCTCCA	69	28105	28120	1073
848644	3059	3074	TGGCATAGAGCAGAGT	49	28202	28217	1074
848659	3129	3144	CTGCACACTGCCGAGT	48	28272	28287	1075
848675	3216	3231	TCCAGGTTTCTTCCTC	63	28359	28374	1076
848690	3247	3262	GTGTGAGCTTGGCAGG	78	28390	28405	1077
848706	3269	3284	CGTTTCTGGCTCAGTT	55	28412	28427	1078
848722	3342	3357	TGTTACCCGTA AAAAT	0	28485	28500	1079
848738	3427	3442	TAACGGAAAAAGTTCC	64	28570	28585	1080
848753	3513	3528	TGCTCAAGGAGGGACA	27	28656	28671	1081
848769	3601	3616	CAAAACAGGTCTAGAA	43	28744	28759	1082

Таблиця 15

Пригнічення mRNA PCSK9 за допомогою cEt-репмерів 3-10-3,
що націлюються на SEQ ID NO: 1 і 2

№ ISIS	SEQ ID: 1, стартовий сайт	SEQ ID: 1, стоп- сайт	Послідовність	% пригні- чення	SEQ ID: 2, стартовий сайт	SEQ ID 2: стоп- сайт	SEQ ID NO
848302	755	770	CTTCAAGGCCAGCTCC	0	N/A	N/A	1083
848347	1016	1031	ACACTTGCTGGCCTGT	0	N/A	N/A	1084
848213	85	100	CTGCAACCATGAGCGC	4	3560	3575	1085
848229	309	324	CTAGAGGCCGTGCGCG	18	3784	3799	1086
848245	483	498	GCAAGGCTAGCACCCAG	45	3958	3973	1087
848786	N/A	N/A	GAAACTGGGAAATCTG	0	4370	4385	1088
848802	N/A	N/A	GTCAAGCACCCAGCT	54	5009	5024	1089
848818	N/A	N/A	CCTCAAGGGCTTGGTT	0	5509	5524	1090
848834	N/A	N/A	AATCTATGCAGCAAAA	0	6407	6422	1091
848850	N/A	N/A	AACAAATTATAGCAGC	75	6766	6781	1092
848882	N/A	N/A	GACCACAGTACCTATG	30	7332	7347	1093
848898	N/A	N/A	ACCAAAATGCGGACCAA	66	7696	7711	1094
848260	571	586	GGCAACCTCCACGGAT	53	7844	7859	1095
466847	671	686	GAGGTATCCCCGGCGG	73	7944	7959	1096
848287	687	702	CATGCAGGATCTTGGT	5	7960	7975	1097
848914	N/A	N/A	TGCTTGGTACCCGATA	39	8161	8176	1098
848930	N/A	N/A	CCTAAAGAAGGGACTT	18	8479	8494	1099
848946	N/A	N/A	AGGCATTGACTTGTCA	46	8956	8971	1100
848962	N/A	N/A	TACCTAGCATCTGCTG	0	9437	9452	1101
848978	N/A	N/A	ACAGACTAGGAGCCTG	0	10361	10376	1102
848317	852	867	CCGCCCGGTACCGTGG	0	10613	10628	1103
848994	N/A	N/A	AGGCATCCCAGACAGG	52	11042	11057	1104
849010	N/A	N/A	GCACACATGACCGACC	0	11775	11790	1105
849026	N/A	N/A	CCCCATGCCAGCCCAA	33	12604	12619	1106
849042	N/A	N/A	ATTAATCTTCTGGATA	13	13016	13031	1107
849044	N/A	N/A	GGATACACAGGCTCGC	82	13108	13123	337
849058	N/A	N/A	GGACAGGGTCAGGAGG	22	13726	13741	1108

Пригнічення mRNA PCSK9 за допомогою cEt-репрмерів 3-10-3,
що націлюються на SEQ ID NO: 1 і 2

№ ISIS	SEQ ID: 1, стартовий сайт	SEQ ID: 1, стоп- сайт	Послідовність	% пригні- чення	SEQ ID: 2, стартовий сайт	SEQ ID 2: стоп- сайт	SEQ ID NO
849074	N/A	N/A	GGATACAGGTGCTCAG	55	14188	14203	1109
849090	N/A	N/A	ACACACACTGTCTACC	38	14629	14644	1110
849106	N/A	N/A	CCTCAGGTGGAATCAG	56	15306	15321	1111
849122	N/A	N/A	GAATAACAGTGATGTC	17	15852	15867	1112
849138	N/A	N/A	ACCTTATAGTTAACAC	4	16214	16229	1113
848332	982	997	TCCTCCTCGGGCACAT	21	16374	16389	1114
848362	1059	1074	CCCGGCCGCTGACCAC	0	16689	16704	1115
468460	1075	1090	TTGGCCACGCCGGCAT	0	16705	16720	48
848377	1083	1098	TGGCACCTTGGCCAC	0	16713	16728	1116
849154	N/A	N/A	GGTCAAGGCTGAAGTC	27	17014	17029	1117
849170	N/A	N/A	TAGGAAAGTCTCAGGG	36	17682	17697	1118
849186	N/A	N/A	AGGCAATAGTGACTGT	52	17985	18000	1119
849202	N/A	N/A	CTGGAGACTGGAGGCC	0	18657	18672	1120
849218	N/A	N/A	GAAAGAGAGGCACCAA	0	19377	19392	1121
849234	N/A	N/A	TGCGGATTTCACTTT	24	19614	19629	1122
848393	1161	1176	GAATAAACTCCAGGCC	0	19992	20007	1123
848409	1322	1337	GTAGAGGCAGGCATCG	42	20153	20168	1124
849250	N/A	N/A	CAGAAGGGTTCCGGCCT	32	20310	20325	1125
849266	N/A	N/A	GGCTTTGTTTGCTTGA	68	20980	20995	1126
848425	1437	1452	GGGCAAAGAGGTCCAC	0	21409	21424	1127
849282	N/A	N/A	CATCAGGCCTACTTCA	0	21624	21639	1128
848441	1603	1618	GAGAAGTGGATCAGTC	0	22096	22111	1129
849298	N/A	N/A	TGCAAAAAGGGCCTGG	0	22482	22497	1130
848457	1720	1735	CTGCAAAACAGCTGCC	13	22502	22517	1131
848473	1780	1795	GCGCAGCGGGCGACGG	0	22562	22577	1132
849314	N/A	N/A	ATCCAGCCAGCTCCAC	7	23207	23222	1133
848487	1934	1949	TAGCAGGCAGCACCTG	0	23554	23569	1134
848503	2004	2019	GGCAGTGGACACGGGT	26	23624	23639	1135
849330	N/A	N/A	GGCAGAACCAGAGTAT	0	23784	23799	1136
849346	N/A	N/A	CAATAGTTGCCTATAC	0	24201	24216	1137
849362	N/A	N/A	AGACACACCCATTGGC	8	24948	24963	1138
848519	2198	2213	GGCCGGGATTCCATGC	0	25529	25544	1139
849378	N/A	N/A	ACGCAGCACCCACCC	0	25581	25596	1140
849394	N/A	N/A	AAGGAGAGTTATACAC	53	26209	26224	1141
849410	N/A	N/A	GGACACAACCGTGTAT	0	27220	27235	1142
848535	2447	2462	ACCCATCCTGGGATGG	0	27590	27605	1143
848551	2556	2571	GGAAAGGCGGAAGCAT	38	27699	27714	1144
848567	2684	2699	TTGAATGGTGAAATGC	65	27827	27842	1145
848582	2731	2746	CGGCACATTGGGAGCA	33	27874	27889	1146
848598	2774	2789	CACGGAACAAGAGCTC	68	27917	27932	1147
848614	2872	2887	CCCCAACGATGTTTGT	32	28015	28030	1148
848630	2964	2979	CAGAAAGCTAAGCCTC	72	28107	28122	1149
466853	3067	3082	GCACAGCCTGGCATAG	51	28210	28225	1150
848660	3130	3145	ACTGCACACTGCCGAG	1	28273	28288	1151
848676	3218	3233	GTTCCAGGTTTCTTCC	43	28361	28376	1152
848691	3248	3263	TGTGTGAGCTTGGCAG	22	28391	28406	1153
848707	3284	3299	AGCCAGCCCAATCTGC	0	28427	28442	1154
848723	3348	3363	CCTCACTGTTACCCGT	36	28491	28506	1155
848739	3429	3444	GATAACGGAAAAAGTT	0	28572	28587	1156

Таблиця 15

Пригнічення mRNA PCSK9 за допомогою cEt-репмерів 3-10-3,
що націлюються на SEQ ID NO: 1 і 2

№ ISIS	SEQ ID: 1, стартовий сайт	SEQ ID: 1, стоп- сайт	Послідовність	% пригні- чення	SEQ ID: 2, стартовий сайт	SEQ ID 2: стоп- сайт	SEQ ID NO
848754	3543	3558	ATAAATGTCTGCTTGC	52	28686	28701	1157
848770	3603	3618	AGCAAAACAGGTCTAG	60	28746	28761	1158

Таблиця 16

Пригнічення mRNA PCSK9 за допомогою cEt-репмерів 3-10-3,
що націлюються на SEQ ID NO: 1 і 2

№ ISIS	SEQ ID: 1, стартовий сайт	SEQ ID: 1, стоп-сайт	Послідовність	% пригні- чення	SEQ ID: 2, стартовий сайт	SEQ ID 2: стоп-сайт	SEQ ID NO
848303	756	771	ACTTCAAGGCCA GCTC	43	N/A	N/A	1159
848214	105	120	AACTGAACGGC GGCGC	0	3580	3595	1160
848230	311	326	ACCTAGAGGCC GTGCG	30	3786	3801	1161
848246	484	499	CGCAAGGCTAG CACCA	45	3959	3974	1162
848787	N/A	N/A	GGCGAGGCAGA AACTG	29	4379	4394	1163
848803	N/A	N/A	TCAAGGATAAGT GACT	42	5026	5041	1164
848819	N/A	N/A	AGAAACATCCTC AAGG	38	5517	5532	1165
848835	N/A	N/A	TAATCTATGCAG CAAA	0	6408	6423	1166
848851	N/A	N/A	CCAAATTTCCAC ATGA	41	6797	6812	1167
848867	N/A	N/A	AAGGAATACCTG AAGG	22	7153	7168	1168
848883	N/A	N/A	CCTCAGATACCT CTGC	17	7359	7374	1169
848899	N/A	N/A	GTATAGTAGATG ATAA	0	7719	7734	1170
848261	576	591	TGCCAGGCAAC CTCCA	14	7849	7864	1171
848274	672	687	TGAGGTATCCCC GGCG	14	7945	7960	1172
848288	688	703	ACATGCAGGATC TTGG	16	7961	7976	1173
848915	N/A	N/A	AGCCAGTAGTTA CTGT	9	8176	8191	1174
848931	N/A	N/A	GAAGATGTGACA TCCA	28	8517	8532	1175
848947	N/A	N/A	GAGCAGACTGAT GGAA	4	8971	8986	1176
848963	N/A	N/A	GTGGTAACAGC CTCCT	26	9526	9541	1177

Пригнічення mRNA PCSK9 за допомогою cEt-реперів 3-10-3,
що націлюються на SEQ ID NO: 1 і 2

№ ISIS	SEQ ID: 1, стартовий сайт	SEQ ID: 1, стоп-сайт	Послідовність	% пригні- чення	SEQ ID: 2, стартовий сайт	SEQ ID 2: стоп-сайт	SEQ ID NO
848979	N/A	N/A	GGACAGACTAG GAGCC	4	10363	10378	1178
848318	858	873	ATTCATCCGCC GGTA	0	10619	10634	1179
848995	N/A	N/A	AGGTAGGCAGA GGCAT	20	11052	11067	1180
849011	N/A	N/A	GGCCGGGTCAG CACAC	0	11785	11800	1181
849027	N/A	N/A	GGCCCATGCTT GTGGC	0	12663	12678	1182
849043	N/A	N/A	AGGAATGGATTA ATCT	48	13024	13039	1183
849044	N/A	N/A	GGATACACAGG CTCGC	81	13108	13123	337
849059	N/A	N/A	TCTAAGTGCAGG CGGT	23	13776	13791	1184
849075	N/A	N/A	CAGCAAGGTGG GCAGA	10	14274	14289	1185
849091	N/A	N/A	GCACAGTCCGA ACTGT	0	14660	14675	1186
849107	N/A	N/A	GCGGAAATGGC CTGGC	0	15353	15368	1187
849123	N/A	N/A	GGAGAATAACAG TGAT	62	15855	15870	1188
849139	N/A	N/A	AACCTTATAGTT AACA	0	16215	16230	1189
848333	983	998	GTCCTCCTCGG GCACA	18	16375	16390	1190
468457	1017	1032	CACACTTGCTGG CCTG	0	16647	16662	1191
848363	1060	1075	TCCCGGCCGCT GACCA	30	16690	16705	1192
468460	1075	1090	TTGGCCACGCC GGCAT	0	16705	16720	48
848378	1084	1099	CTGGCACCCCTG GCCA	0	16714	16729	1193
849155	N/A	N/A	AGACATCACCG GATTT	42	17074	17089	1194
849171	N/A	N/A	CTGTAGGAAAGT CTCA	49	17685	17700	1195
849187	N/A	N/A	GGACACACAATC ACCT	14	18033	18048	1196
849203	N/A	N/A	CAGTAACAGTTC TAAC	0	18706	18721	1197
849219	N/A	N/A	CTTATTATCCCT TTCC	29	19395	19410	1198
849235	N/A	N/A	TCAAATTCTGCA GGAA	0	19653	19668	1199
848394	1163	1178	CCGAATAAACTC CAGG	42	19994	20009	1200

Пригнічення mRNA PCSK9 за допомогою cEt-репрмерів 3-10-3,
що націлюються на SEQ ID NO: 1 і 2

№ ISIS	SEQ ID: 1, стартовий сайт	SEQ ID: 1, стоп-сайт	Послідовність	% пригні- чення	SEQ ID: 2, стартовий сайт	SEQ ID 2: стоп-сайт	SEQ ID NO
848410	1324	1339	GAGTAGAGGCA GGCAT	0	20155	20170	1201
849251	N/A	N/A	CCAAAGCCAGAA GGGT	32	20317	20332	1202
849267	N/A	N/A	TTCTAAGTGCCA CGGG	66	21029	21044	1203
848426	1455	1470	CAATGATGTCCT CCCC	0	21427	21442	1204
849283	N/A	N/A	TCCCGATCAAAT GTCC	0	21772	21787	1205
848442	1606	1621	GCAGAGAAAGTG GATCA	0	22099	22114	1206
849299	N/A	N/A	TGCCAACCTGCA AAAA	0	22490	22505	1207
848458	1728	1743	ATACAGTCCTGC AAAA	0	22510	22525	1208
848474	1803	1818	AGCTCAGCAGCT CCTC	11	22585	22600	1209
849315	N/A	N/A	ATCCAGGAGGC CAAAG	0	23228	23243	1210
848488	1937	1952	GGGTAGCAGGC AGCAC	0	23557	23572	1211
848504	2005	2020	TGGCAGTGGAC ACGGG	17	23625	23640	1212
849331	N/A	N/A	GGAGAAGTAAG GTCAC	52	23827	23842	1213
849347	N/A	N/A	GTCAATAGTTGC CTAT	33	24203	24218	1214
849363	N/A	N/A	GTTCAAGGGTAA GCCG	25	25011	25026	1215
849379	N/A	N/A	TGGCACAAACTG ACAC	0	25619	25634	1216
849395	N/A	N/A	TTAAGAGTGGAC TCCT	40	26260	26275	1217
849411	N/A	N/A	CCAAAGTGCAGA CGGC	0	27260	27275	1218
848520	2222	2237	GGCCACGGTCA CCTGC	0	27365	27380	1219
848536	2455	2470	CCCCAGACACC CATCC	26	27598	27613	1220
848552	2558	2573	CCGGAAAGGCG GAAGC	0	27701	27716	1221
848568	2700	2715	GCACAGCTCGA CCTGT	3	27843	27858	1222
848583	2737	2752	GGACATCGGCA CATTG	68	27880	27895	1223
848599	2775	2790	GCACGGAACAA GAGCT	19	27918	27933	1224
848615	2885	2900	TTTCACACTCAC CCCC	7	28028	28043	1225

Таблиця 16

Пригнічення mRNA PCSK9 за допомогою cEt-реперів 3-10-3,
що націлюються на SEQ ID NO: 1 і 2

№ ISIS	SEQ ID: 1, стартовий сайт	SEQ ID: 1, стоп-сайт	Послідовність	% пригні- чення	SEQ ID: 2, стартовий сайт	SEQ ID 2: стоп-сайт	SEQ ID NO
848631	2967	2982	ATCCAGAAAGCT AAGC	1	28110	28125	1226
848645	3072	3087	TGCTAGCACAGC CTGG	19	28215	28230	1227
848661	3131	3146	CACTGCACACTG CCGA	11	28274	28289	1228
848677	3219	3234	GGTTCCAGGTTT CTTC	61	28362	28377	1229
848692	3249	3264	CTGTGTGAGCTT GGCA	69	28392	28407	1230
848708	3288	3303	TCAGAGCCAGC CCAAT	8	28431	28446	1231
848724	3378	3393	GAGCTTCCTGGT CTGT	47	28521	28536	1232
848740	3431	3446	GTGATAACGGAA AAAG	65	28574	28589	1233
848755	3545	3560	AGATAAATGTCT GCTT	14	28688	28703	1234
848771	3616	3631	TTCAAGTTACAA AAGC	57	28759	28774	1235

Таблиця 17

Пригнічення mRNA PCSK9 за допомогою cEt-реперів 3-10-3,
що націлюються на SEQ ID NO: 1 і 2

№ ISIS	SEQ ID: 1, стартовий сайт	SEQ ID: 1, стоп- сайт	Послідовність	% пригнічення	SEQ ID: 2, стартовий сайт	SEQ ID 2: стоп- сайт	SEQ ID NO
848306	759	774	GCAACTTCAAGGCCAG	84	N/A	N/A	1236
848217	149	164	AGCCAGTCTCACTGCC	30	3624	3639	1237
848233	362	377	GCTGACGGTGCCCATG	51	3837	3852	1238
848249	487	502	GAACGCAAGGCTAGCA	5	3962	3977	1239
848790	N/A	N/A	CCAAATCGGAACCCAC	88	4478	4493	1240
848806	N/A	N/A	ACAGAACTTTCCCTTC	57	5114	5129	1241
848822	N/A	N/A	TAAATTCGATTCCAC	32	5600	5615	1242
848838	N/A	N/A	AGGCAGTAATGGGCAA	92	6461	6476	1243
848854	N/A	N/A	TCCAACACTGAGGACC	93	6811	6826	1244
848870	N/A	N/A	AAAGGCAACACTTCTT	61	7222	7237	1245
848886	N/A	N/A	CAATATTTACTGGTTG	57	7409	7424	1246
848902	N/A	N/A	CTTACAAATTACAACA	59	7751	7766	1247
848264	622	637	TCTGACTGCGAGAGGT	71	7895	7910	1248
466849	675	690	TGGTGAGGTATCCCCG	48	7948	7963	1249
468444	691	706	AAGACATGCAGGATCT	30	7964	7979	1250
848918	N/A	N/A	GACCAATGGGTTTGAT	13	8311	8326	1251
848934	N/A	N/A	GAGAATACCCAGTCCC	50	8550	8565	1252
848950	N/A	N/A	GCTCAAGGGAAGGCC	3	9044	9059	1253
848966	N/A	N/A	GGACAAGAGTGCATCA	6	10011	10026	1254
848982	N/A	N/A	GGCCTTACCTGATCAA	12	10437	10452	1255
848998	N/A	N/A	CTAGAACCCTTCATTC	0	11304	11319	1256
849014	N/A	N/A	TCTCACCTGGTTGGAA	31	11856	11871	1257

Пригнічення mRNA PCSK9 за допомогою cEt-репрмерів 3-10-3,
що націлюються на SEQ ID NO: 1 і 2

№ ISIS	SEQ ID: 1, стартовий сайт	SEQ ID: 1, стоп- сайт	Послідовність	% пригнічення	SEQ ID: 2, стартовий сайт	SEQ ID 2: стоп- сайт	SEQ ID NO
849030	N/A	N/A	GTTAAGAGTGCAGGGT	90	12708	12723	1258
849044	N/A	N/A	GGATACACAGGCTCGC	92	13108	13123	337
849046	N/A	N/A	CCGTAGGTCTTGGCTA	65	13166	13181	1259
849062	N/A	N/A	AGCTGTACCTGGGTTC	79	13888	13903	1260
849078	N/A	N/A	CCTAGAGGAACCACTA	51	14340	14355	1261
849094	N/A	N/A	ACATGAATTTTCAGGCA	73	14731	14746	1262
849110	N/A	N/A	TCTCAGCCAGGCCAAA	0	15411	15426	1263
849126	N/A	N/A	CCCTATTATAGCCTTT	67	15920	15935	1264
848321	890	905	CTCCACCAGGCTGCCT	0	16282	16297	1265
848336	986	1001	CCCGTCCTCCTCGGGC	0	16378	16393	1266
849142	N/A	N/A	CCATCAGACGGCCGTG	48	16417	16432	1267
848350	1020	1035	TGTCACACTTGCTGGC	45	16650	16665	1268
848365	1064	1079	GGCATCCCGGCCGCTG	62	16694	16709	1269
468460	1075	1090	TTGGCCACGCCGGCAT	0	16705	16720	48
848381	1098	1113	GCAGGCTGCGCATGCT	42	16728	16743	1270
849158	N/A	N/A	TGCAAGCAGAAGATAG	39	17153	17168	1271
849174	N/A	N/A	CAGGAAGTACCTGAC	21	17808	17823	1272
849190	N/A	N/A	TACAGCTGCTAGTTAT	59	18086	18101	1273
					18399	18414	
849206	N/A	N/A	GTGCAGGCCATGGTCT	68	19054	19069	1274
849222	N/A	N/A	ATATACGAATCAGGG	0	19426	19441	1275
849238	N/A	N/A	GGCCTTAAGAGAACAG	46	19734	19749	1276
848397	1178	1193	GACCAGCTGGCTTTTC	2	20009	20024	1277
849254	N/A	N/A	CCCAAAGAGTATTGGG	0	20552	20567	1278
849270	N/A	N/A	AACTATTCGGTGTATC	67	21051	21066	1279
848413	1358	1373	CCCAACTGTGATGACC	0	21330	21345	1280
848429	1485	1500	CAAAGCAGGTGCTGCA	36	21457	21472	1281
849286	N/A	N/A	AGGTAAGACAGCCTCC	53	21856	21871	1282
848445	1619	1634	GATGACATCTTTGGCA	59	22112	22127	1283
848461	1732	1747	GACCATACAGTCCTGC	17	22514	22529	1284
848477	1816	1831	GAGAACTGGAGCAGC	0	22598	22613	1285
849302	N/A	N/A	TAGCAGATCGCTGACC	67	22948	22963	1286
849318	N/A	N/A	ACTCAAGCACCCTCAT	0	23394	23409	1287
848491	1985	2000	CATGCTGGCCTCAGCT	11	23605	23620	1288
848507	2008	2023	TGGTGGCAGTGGACAC	71	23628	23643	1289
849334	N/A	N/A	AATGAGGCAGGTAATA	19	23879	23894	1290
849350	N/A	N/A	CCTCAGGGCACCATCC	72	24293	24308	1291
849366	N/A	N/A	GGGAAAACACCATCTT	31	25120	25135	1292
849382	N/A	N/A	AGCATCTACCTGGCAA	39	25666	25681	1293
849398	N/A	N/A	GTGTACCCAGGGCAAG	59	26373	26388	1294
849414	N/A	N/A	AAGCACATGTCTAGCG	8	27331	27346	1295
848523	2246	2261	AGTCAGGGTCCAGCCC	63	27389	27404	1296
848539	2487	2502	CATTTTAAAGCTCAGC	87	27630	27645	1297
848555	2580	2595	CTCAAGGGCCAGGCCA	70	27723	27738	1298
848571	2708	2723	GCACCCGAGCACAGCT	75	27851	27866	1299
848586	2743	2758	GCCACGGACATCGGC	58	27886	27901	1300
848602	2778	2793	CTGGCACGGAACAAGA	8	27921	27936	1301
848618	2904	2919	GATGAGGGCCATCAGC	87	28047	28062	1302
848633	2978	2993	GGCTAGATGCCATCCA	64	28121	28136	1303
848648	3093	3108	CCGCAGGCCACCTTTG	12	28236	28251	1304

Таблиця 17

Пригнічення mRNA PCSK9 за допомогою cEt-репмерів 3-10-3,
що націлюються на SEQ ID NO: 1 і 2

№ ISIS	SEQ ID: 1, стартовий сайт	SEQ ID: 1, стоп- сайт	Послідовність	% пригнічення	SEQ ID: 2, стартовий сайт	SEQ ID 2: стоп- сайт	SEQ ID NO
848664	3146	3161	AGACAGTGCATGCACC	10	28289	28304	1305
848680	3222	3237	TCTGGTTCAGGTTTC	89	28365	28380	1306
848695	3255	3270	TTCCTGCTGTGTGAGC	63	28398	28413	1307
848711	3304	3319	AAGAAGAGGCTTGGCT	38	28447	28462	1308
848727	3382	3397	CACCGAGCTTCCTGGT	66	28525	28540	1309
848743	3446	3461	GTGAATCAGGCCTGGG	31	28589	28604	1310
848758	3558	3573	GGACAGACCCAAAAGA	71	28701	28716	1311
848774	3641	3656	TGCTACAAAACCCAGA	95	28784	28799	1312

Таблиця 18

Пригнічення mRNA PCSK9 за допомогою cEt-репмерів 3-10-3,
що націлюються на SEQ ID NO: 1 і 2

№ ISIS	SEQ ID: 1, стартовий сайт	SEQ ID: 1, стоп- сайт	Послідовність	% пригні- чення	SEQ ID: 2, стартовий сайт	SEQ ID 2: стоп-сайт	SEQ ID NO
848218	153	168	CCCGAGCCAGTC TCAC	1	3628	3643	1313
848234	368	383	CCTGGAGCTGAC GGTG	18	3843	3858	1314
848250	488	503	GGAACGCAAGGC TAGC	77	3963	3978	1315
848791	N/A	N/A	TTCCAAACCAAAT CGG	46	4485	4500	1316
848807	N/A	N/A	GGACAAAAGTGA AGT	42	5170	5185	1317
848823	N/A	N/A	TTCTAAATTCGAT TCC	61	5603	5618	1318
848839	N/A	N/A	TTAGAAAGGCAGT AAT	30	6467	6482	1319
848855	N/A	N/A	CAAGGACGGCAC CAAG	37	6881	6896	1320
848871	N/A	N/A	GAAGGGATGACT AAGT	0	7242	7257	1321
848887	N/A	N/A	AGGAAACCGTGG ACCT	60	7437	7452	1322
848903	N/A	N/A	CCTACTTACAAAT TAC	4	7755	7770	1323
848265	633	648	GGGCAGTGCGCT CTGA	78	7906	7921	1324
848276	676	691	TTGGTGAGGTATC CCC	66	7949	7964	1325
848291	692	707	GAAGACATGCAG GATC	61	7965	7980	1326
848919	N/A	N/A	GGCAGACCAATG GGTT	10	8315	8330	1327
848935	N/A	N/A	TAAGATTTGAAGC ACT	60	8580	8595	1328
848951	N/A	N/A	CTGAACTGTAAGC TCA	46	9055	9070	1329

Пригнічення mRNA PCSK9 за допомогою cEt-репрмерів 3-10-3,
що націлюються на SEQ ID NO: 1 і 2

№ ISIS	SEQ ID: 1, стартовий сайт	SEQ ID: 1, стоп- сайт	Послідовність	% пригні- чення	SEQ ID: 2, стартовий сайт	SEQ ID 2: стоп-сайт	SEQ ID NO
848967	N/A	N/A	GGCACTAGCAGG AGTT	62	10031	10046	1330
848983	N/A	N/A	ATGGATTTCAGCTC AGA	66	10680	10695	1331
848999	N/A	N/A	TCCAACCTAGAACC CTT	87	11309	11324	1332
849015	N/A	N/A	CACTGAAGAGGT CTCA	17	11867	11882	1333
849031	N/A	N/A	AGGAACCTGAAG ATCA	72	12756	12771	1334
849044	N/A	N/A	GGATACACAGGC TCGC	85	13108	13123	337
849047	N/A	N/A	TAATAATGCCCCC GTA	49	13177	13192	1335
849063	N/A	N/A	AGTTAGCCCAGGT GAG	6	13951	13966	1336
849079	N/A	N/A	CGCCACCCTAGA GGAA	0	14346	14361	1337
849095	N/A	N/A	AGCAATTCAGTGG CTG	49	14759	14774	1338
849111	N/A	N/A	CTCCAGCGCAGG TCTC	35	15433	15448	1339
849127	N/A	N/A	GTGTAAAATAAAG CCC	77	15934	15949	1340
848322	900	915	GGAGATACACCTC CAC	15	16292	16307	1341
848337	987	1002	TCCCGTCCTCCTC GGG	8	16379	16394	1342
849143	N/A	N/A	GGACAGTGACAG CTGG	39	16524	16539	1343
848351	1021	1036	CTGTCACACTTGC TGG	8	16651	16666	1344
848366	1070	1085	CACGCCGGGCATC CCGG	3	16700	16715	1345
468460	1075	1090	TTGGCCACGCCG GCAT	0	16705	16720	48
848382	1100	1115	GCGCAGGCTGCG CATG	0	16730	16745	1346
849159	N/A	N/A	ATGCAAGTGAGTG AGT	74	17187	17202	1347
849175	N/A	N/A	GGAAAGAACAGC CTCC	44	17842	17857	1348
849191	N/A	N/A	GATACAGACACCC ACC	37	18250	18265	1349
849207	N/A	N/A	TACCATAACTCCC CAC	37	19123	19138	1350
849223	N/A	N/A	ATCAAACCTAGCCA ACC	0	19482	19497	1351
849239	N/A	N/A	GAAGACGGAGTA AGGC	81	19795	19810	1352

Пригнічення mRNA PCSK9 за допомогою cEt-реперів 3-10-3,
що націлюються на SEQ ID NO: 1 і 2

№ ISIS	SEQ ID: 1, стартовий сайт	SEQ ID: 1, стоп- сайт	Послідовність	% пригні- чення	SEQ ID: 2, стартовий сайт	SEQ ID 2: стоп-сайт	SEQ ID NO
848398	1183	1198	GGCTGGACCAGC TGGC	0	20014	20029	1353
849255	N/A	N/A	GGCCCAAAGAGT ATTG	0	20554	20569	1354
849271	N/A	N/A	GAAACTATTCGGT GTA	38	21053	21068	1355
848414	1370	1385	GGCATTGGTGGC CCCA	19	21342	21357	1356
848430	1492	1507	TGTGACACAAAGC AGG	84	21464	21479	1357
849287	N/A	N/A	CGAAGGTAAGCC GCCT	56	21889	21904	1358
848446	1626	1641	CCTCATTGATGAC ATC	0	22119	22134	1359
848462	1733	1748	TGACCATACAGTC CTG	19	22515	22530	1360
848478	1842	1857	GCTCGCCCCGCC GCTT	35	22624	22639	1361
849303	N/A	N/A	GGCTGAGTCCAG AGTA	89	22962	22977	1362
849319	N/A	N/A	GAAATGGGAATCT GCT	0	23454	23469	1363
848492	1986	2001	CCATGCTGGCCT CAGC	32	23606	23621	1364
849335	N/A	N/A	CAGCTATAGAGC GGCA	0	24045	24060	1365
849351	N/A	N/A	GAACAGCTCAGC CTCA	0	24304	24319	1366
849367	N/A	N/A	AGCCTTAGTTTCT CAG	25	25135	25150	1367
848508	2047	2062	TCCCAGTGGGAG CTGC	0	25378	25393	1368
849383	N/A	N/A	CCACAGCATCTAC CTG	80	25670	25685	1369
849399	N/A	N/A	CCAGGAAGAGCA CCTG	17	26406	26421	1370
849415	N/A	N/A	AGAAAGCACATGT CTA	0	27334	27349	1371
848524	2250	2265	AGCCAGTCAGGG TCCA	55	27393	27408	1372
848540	2490	2505	AACCATTTTAAAG CTC	45	27633	27648	1373
848556	2582	2597	CACTCAAGGGCC AGGC	37	27725	27740	1374
848572	2709	2724	AGCACCCGAGCA CAGC	89	27852	27867	1375
848587	2752	2767	AGTCATTCTGCCC ACG	78	27895	27910	1376
848603	2779	2794	CCTGGCACGGAA CAAG	51	27922	27937	1377

Таблиця 18

Пригнічення mRNA PCSK9 за допомогою cEt-репмерів 3-10-3,
що націлюються на SEQ ID NO: 1 і 2

№ ISIS	SEQ ID: 1, стартовий сайт	SEQ ID: 1, стоп- сайт	Послідовність	% пригні- чення	SEQ ID: 2, стартовий сайт	SEQ ID 2: стоп-сайт	SEQ ID NO
848619	2906	2921	GAGATGAGGGCC ATCA	80	28049	28064	1378
848634	2999	3014	GCGCACCTGTCT CCAG	0	28142	28157	1379
848649	3110	3125	TCCTAGGTGATGG CTC	80	28253	28268	1380
848665	3148	3163	TGAGACAGTGCAT GCA	37	28291	28306	1381
848681	3223	3238	CTCTGGTTCCAGG TTT	43	28366	28381	1382
848696	3256	3271	GTTCTGCTGTGT GAG	78	28399	28414	1383
848712	3306	3321	GTAAGAAGAGGC TTGG	75	28449	28464	1384
848728	3383	3398	TCACCGAGCTTCC TGG	50	28526	28541	1385
848744	3451	3466	GGCCAGTGAATC AGGC	17	28594	28609	1386
848759	3563	3578	AGAGAGGACAGA CCCA	83	28706	28721	1387
848775	3644	3659	AAATGCTACAAAA CCC	67	28787	28802	1388
848307	760	775	GGCAACTTCAAG GCCA	0	N/A	N/A	1389

Таблиця 19

Пригнічення mRNA PCSK9 за допомогою cEt-репмерів 3-10-3,
що націлюються на SEQ ID NO: 1 і 2

№ ISIS	SEQ ID: 1, стартовий сайт	SEQ ID: 1, стоп- сайт	Послідовність	% пригнічення	SEQ ID: 2, стартовий сайт	SEQ ID 2: стоп- сайт	SEQ ID NO
848219	181	196	CGCTGCTGCAACGACG	66	3656	3671	1390
848235	378	393	ACCAGGACCGCCTGGA	0	3853	3868	1391
848251	489	504	CGGAACGCAAGGCTAG	62	3964	3979	1392
848792	N/A	N/A	GTCATAAAGAAATTGC	47	4593	4608	1393
848808	N/A	N/A	TGGCAGAATTTTCCCC	17	5249	5264	1394
848824	N/A	N/A	TTTCATTCTAAATTCG	58	5608	5623	1395
848840	N/A	N/A	CTTTACCCAAAGCCTT	0	6523	6538	1396
848856	N/A	N/A	CATAGCGGGAGAACTT	51	6908	6923	1397
848872	N/A	N/A	GCAGAAAGGGATGACTA	53	7245	7260	1398
848888	N/A	N/A	AGCCAGGAAACCGTGG	63	7441	7456	1399
848904	N/A	N/A	CCCTACTTACAAATTA	40	7756	7771	1400
848266	640	655	AGGCGGCGGGCAGTGC	31	7913	7928	1401
848277	677	692	CTTGGTGAGGTATCCC	65	7950	7965	1402
848292	693	708	GGAAGACATGCAGGAT	64	7966	7981	1403
848920	N/A	N/A	AGGCAGACCAATGGGT	63	8316	8331	1404
848936	N/A	N/A	CTAGAAGGTGGTGCAG	0	8619	8634	1405
848952	N/A	N/A	CCATAGTCAACTGTAC	7	9097	9112	1406

Пригнічення mRNA PCSK9 за допомогою cEt-репрмерів 3-10-3,
що націлюються на SEQ ID NO: 1 і 2

№ ISIS	SEQ ID: 1, стартовий сайт	SEQ ID: 1, стоп- сайт	Послідовність	% пригнічення	SEQ ID: 2, стартовий сайт	SEQ ID 2: стоп- сайт	SEQ ID NO
848968	N/A	N/A	AGCCAATGGGAGGCAC	15	10042	10057	1407
848308	761	776	GGGCAACTTCAAGGCC	7	10522	10537	1408
848984	N/A	N/A	GGGCAGAGCAAATGGA	0	10691	10706	1409
849000	N/A	N/A	GTTCACCCCAAGCTCT	29	11420	11435	1410
849016	N/A	N/A	CTCCACTGAAGAGGTC	66	11870	11885	1411
849032	N/A	N/A	GATTTAACCCTCCAAA	0	12814	12829	1412
849044	N/A	N/A	GGATACACAGGCTCGC	86	13108	13123	337
849048	N/A	N/A	GTTAATAATGCCCCCG	80	13179	13194	1413
849064	N/A	N/A	GCTGAGTTAGCCCAGG	51	13955	13970	1414
849080	N/A	N/A	AAACAGTGCTCGCCAC	29	14356	14371	1415
849096	N/A	N/A	TACAGAGCAATTTCAGT	33	14764	14779	1416
849112	N/A	N/A	TGCCAGGCAGGTCCAG	0	15506	15521	1417
849128	N/A	N/A	CAATATCTAACAATAA	0	15977	15992	1418
848323	905	920	GTCTAGGAGATACACC	72	16297	16312	1419
848338	988	1003	GTCCCGTCTCCTCGG	33	16380	16395	1420
849144	N/A	N/A	AATCAGCAGGTGGCTG	0	16579	16594	1421
848352	1022	1037	ACTGTCACACTTGCTG	45	16652	16667	1422
848367	1072	1087	GCCACGCCGCGCATCCC	27	16702	16717	1423
468460	1075	1090	TTGGCCACGCCGCGCAT	2	16705	16720	48
848383	1105	1120	AGCACGCGCAGGCTGC	0	16735	16750	1424
849160	N/A	N/A	CCACATCTGCCTGGCC	0	17226	17241	1425
849176	N/A	N/A	TGCCAGGTCATGCAAT	0	17954	17969	1426
849192	N/A	N/A	GGGATACAGACACCCA	48	18252	18267	1427
849208	N/A	N/A	CCATACCATAACTCCC	36	19126	19141	1428
849224	N/A	N/A	CAATTACACCAGCAAT	64	19496	19511	1429
849240	N/A	N/A	CTGCGAAAATATTTTT	32	19835	19850	1430
848399	1188	1203	CCACAGGCTGGACCAG	8	20019	20034	1431
849256	N/A	N/A	CCTCAACCGCTCCCAT	15	20631	20646	1432
849272	N/A	N/A	GAGATAGGAAACTATT	19	21060	21075	1433
848415	1388	1403	GGTCACCGGCTGGTCT	0	21360	21375	1434
848431	1500	1515	TCCCACTCTGTGACAC	93	21472	21487	1435
849288	N/A	N/A	ACAGACACTAAGCTCT	76	21910	21925	1436
848447	1628	1643	GGCCTCATTGATGACA	0	22121	22136	1437
848463	1734	1749	CTGACCATACAGTCCT	15	22516	22531	1438
848479	1850	1865	CTCCATGCGCTCGCCC	39	22632	22647	1439
849304	N/A	N/A	CTAGAGATGGCTGAGT	56	22970	22985	1440
849320	N/A	N/A	ACGGAAATGGGAATCT	0	23457	23472	1441
848493	1990	2005	GTCCCCATGCTGGCCT	33	23610	23625	1442
849336	N/A	N/A	ATACAGAGATGTTAAG	30	24079	24094	1443
849352	N/A	N/A	TCTTATTCCAGGCTGG	23	24362	24377	1444
849368	N/A	N/A	AGCTGACCAGCTGTGT	0	25180	25195	1445
848509	2064	2079	TGCCAAGGTCTCCAC	18	25395	25410	1446
849384	N/A	N/A	CAAAAACAGACCCAGC	11	25733	25748	1447
849400	N/A	N/A	AAATAGATGCTCCAGG	35	26465	26480	1448
849416	N/A	N/A	CGAGGAAAAGAAAGCA	20	27342	27357	1449
848525	2254	2269	CTGCAGCCAGTCAGGG	1	27397	27412	1450
848541	2494	2509	TCGGAACCATTTTTAAA	0	27637	27652	1451
848557	2585	2600	CCCCACTCAAGGGCCA	0	27728	27743	1452
848573	2710	2725	CAGCACCCGAGCACAG	23	27853	27868	1453

Таблиця 19

Пригнічення mRNA PCSK9 за допомогою cEt-репмерів 3-10-3,
що націлюються на SEQ ID NO: 1 і 2

№ ISIS	SEQ ID: 1, стартовий сайт	SEQ ID: 1, стоп- сайт	Послідовність	% пригнічення	SEQ ID: 2, стартовий сайт	SEQ ID 2: стоп- сайт	SEQ ID NO
848588	2755	2770	AAAAGTCATTCTGCCC	62	27898	27913	1454
848604	2780	2795	GCCTGGCACGGAACAA	55	27923	27938	1455
848620	2909	2924	CTGGAGATGAGGGCCA	24	28052	28067	1456
848635	3021	3036	GCACAGCCTGTGACCA	71	28164	28179	1457
848650	3120	3135	GCCGAGTCAGTCCTAG	23	28263	28278	1458
848666	3150	3165	GCTGAGACAGTGCATG	47	28293	28308	1459
468497	3224	3239	CCTCTGGTTCAGGTT	77	28367	28382	1460
848697	3257	3272	AGTTCCTGCTGTGTGA	44	28400	28415	1461
848713	3308	3323	AAGTAAGAAGAGGCTT	0	28451	28466	1462
848729	3384	3399	CTCACCGAGCTTCCTG	76	28527	28542	1463
848745	3456	3471	CGCCAGGCCAGTGAAT	44	28599	28614	1464
848760	3565	3580	ACAGAGAGGACAGACC	45	28708	28723	1465
848776	3661	3676	AGTCACCATATTAATA	63	28804	28819	1466

Таблиця 20

Пригнічення mRNA PCSK9 за допомогою cEt-репмерів 3-10-3,
що націлюються на SEQ ID NO: 1 і 2

№ ISIS	SEQ ID: 1, стартовий сайт	SEQ ID: 1, стоп- сайт	Послідовність	% пригнічення	SEQ ID: 2, стартовий сайт	SEQ ID 2: стоп- сайт	SEQ ID NO
848432	1535	1550	TGCAATGCCAGCCACG	0	N/A	N/A	1467
848220	184	199	AGCCGCTGCTGCAACG	57	3659	3674	1468
848236	381	396	GCCACCAGGACCGCCT	28	3856	3871	1469
848252	492	507	CCTCGGAACGCAAGGC	38	3967	3982	1470
848793	N/A	N/A	AGCATGAGTTCTGTGT	43	4607	4622	1471
848809	N/A	N/A	CAGCACACTCAGACAG	47	5288	5303	1472
848825	N/A	N/A	AAAAGGATTGGTCTAA	0	5652	5667	1473
848841	N/A	N/A	CCCTTTACCCAAAGCC	71	6525	6540	1474
848857	N/A	N/A	AATCAGCCTTCAAGGG	39	6928	6943	1475
848873	N/A	N/A	GGCAGAAGGGATGACT	35	7246	7261	1476
848889	N/A	N/A	TCGACAACAGGTTTTTC	58	7576	7591	1477
848905	N/A	N/A	TGACATGGAAGAAACC	34	7801	7816	1478
848267	642	657	GCAGGCGGCGGGCAGT	0	7915	7930	1479
848278	678	693	TCTTGGTGAGGTATCC	52	7951	7966	1480
848293	694	709	TGGAAGACATGCAGGA	26	7967	7982	1481
848921	N/A	N/A	TGCATTGGCACAAGAA	44	8340	8355	1482
848937	N/A	N/A	AGTTAGAGGCCAGGAA	25	8645	8660	1483
848953	N/A	N/A	TCCCATAGTCAACTGT	11	9099	9114	1484
848969	N/A	N/A	TTGCAAAGCTTCCAGT	7	10065	10080	1485
468446	775	790	ATGTAGTCGACATGGG	38	10536	10551	1486
848985	N/A	N/A	CGAGAAGTGGAACCA	0	10727	10742	1487
849001	N/A	N/A	GTGAAAGCTGAGTTCA	6	11431	11446	1488
849017	N/A	N/A	GGGTGGTAATTTGTCA	15	12045	12060	1489
849033	N/A	N/A	AATAACTGATTTAACC	12	12821	12836	1490
849044	N/A	N/A	GGATACACAGGCTCGC	82	13108	13123	337
849049	N/A	N/A	GTTTCATTCCACTGCTT	30	13216	13231	1491

Пригнічення mRNA PCSK9 за допомогою cEt-реперів 3-10-3,
що націлюються на SEQ ID NO: 1 і 2

№ ISIS	SEQ ID: 1, стартовий сайт	SEQ ID: 1, стоп- сайт	Послідовність	% пригнічення	SEQ ID: 2, стартовий сайт	SEQ ID 2: стоп- сайт	SEQ ID NO
849065	N/A	N/A	CAACGCACATCGAGCA	39	14038	14053	1492
849081	N/A	N/A	ACCAAACAGTGCTCGC	48	14359	14374	1493
849097	N/A	N/A	AATAAGGTCTGGCTCA	43	14829	14844	1494
849113	N/A	N/A	ACAGATGCCAGGCAGG	10	15511	15526	1495
849129	N/A	N/A	TCAATATCTAACAATA	0	15978	15993	1496
848324	917	932	CTGTATGCTGGTGTCT	0	16309	16324	1497
848339	989	1004	GGTCCCGTCCTCCTCG	0	16381	16396	1498
849145	N/A	N/A	CATGAGAAAGACCCCC	0	16611	16626	1499
848353	1024	1039	TGACTGTACACTTGC	56	16654	16669	1500
848368	1073	1088	GGCCACGCCGGCATCC	0	16703	16718	1501
468460	1075	1090	TTGGCCACGCCGGCAT	0	16705	16720	48
848384	1109	1124	GTTGAGCACGCGCAGG	58	16739	16754	1502
849161	N/A	N/A	CTCCACCACATCTGCC	30	17231	17246	1503
849177	N/A	N/A	CGTGCCAGGTCATGCA	74	17956	17971	1504
849193	N/A	N/A	TGGGATACAGACACCC	5	18253	18268	1505
849209	N/A	N/A	TAAAAGACTCCATGCC	0	19151	19166	1506
849225	N/A	N/A	GCAATTACACCAGCAA	84	19497	19512	1507
849241	N/A	N/A	GCACAGAGTGATGGTT	66	19908	19923	1508
848400	1190	1205	CCCCACAGGCTGGACC	34	20021	20036	1509
849257	N/A	N/A	CTGCACCGGGCATGCG	0	20686	20701	1510
849273	N/A	N/A	CCCTACCATAGCCAGG	36	21118	21133	1511
848416	1394	1409	CCCCAGGGTCACCGGC	38	21366	21381	1512
849289	N/A	N/A	GCACACAGACACTAAG	0	21914	21929	1513
848448	1633	1648	AACCAGGCCTCATTGA	0	22126	22141	1514
848464	1735	1750	GCTGACCATACAGTCC	9	22517	22532	1515
849305	N/A	N/A	CTATCCTGTAGCATCA	73	23060	23075	1516
849321	N/A	N/A	GACGGAATGGGAATC	0	23458	23473	1517
848480	1875	1890	GGCAGACCAGCTTGCC	0	23495	23510	1518
848494	1991	2006	GGTCCCCATGCTGGCC	0	23611	23626	1519
849337	N/A	N/A	TAGCACTCATCATTTT	33	24098	24113	1520
849353	N/A	N/A	GACGAGAATCAACTCT	6	24383	24398	1521
849369	N/A	N/A	CACCAGGACTCCTGTG	4	25209	25224	1522
848510	2074	2089	GGCTTGTGGGTGCCAA	15	25405	25420	1523
849385	N/A	N/A	CTCCAAGTGAGTGGG	0	25786	25801	1524
849401	N/A	N/A	ACTAAAATAGATGCTC	34	26469	26484	1525
849417	N/A	N/A	TGCCAGAGCCCCGAGGA	0	27352	27367	1526
848526	2259	2274	GGGCACTGCAGCCAGT	0	27402	27417	1527
848542	2500	2515	GACAAGTCGGAACCAT	77	27643	27658	1528
848558	2598	2613	GGCAAGGAGGCTGCCC	0	27741	27756	1529
848574	2711	2726	GCAGCACCCGAGCACA	70	27854	27869	1530
848589	2756	2771	TAAAAGTCATTCTGCC	56	27899	27914	1531
848605	2781	2796	TGCCTGGCACGGAACA	44	27924	27939	1532
848621	2915	2930	AGTTAGCTGGAGATGA	0	28058	28073	1533
848636	3027	3042	ACCAAGGCACAGCCTG	70	28170	28185	1534
848651	3121	3136	TGCCGAGTCAGTCCTA	69	28264	28279	1535
848667	3163	3178	GTGGAGCGGGTTGGCT	26	28306	28321	1536
848682	3225	3240	CCCTCTGGTTCCAGGT	23	28368	28383	1537
848698	3259	3274	TCAGTTCCTGCTGTGT	30	28402	28417	1538
848714	3311	3326	GTGAAGTAAGAAGAGG	47	28454	28469	1539

Пригнічення mRNA PCSK9 за допомогою cEt-гепмерів 3-10-3,
що націлюються на SEQ ID NO: 1 і 2

№ ISIS	SEQ ID: 1, стартовий сайт	SEQ ID: 1, стоп- сайт	Послідовність	% пригнічення	SEQ ID: 2, стартовий сайт	SEQ ID 2: стоп- сайт	SEQ ID NO
848730	3385	3400	ACTCACCGAGCTTCCT	63	28528	28543	1540
848746	3469	3484	TTAGAAGCATCTCCGC	44	28612	28627	1541
848761	3569	3584	GGCAACAGAGAGGACA	79	28712	28727	1542
848777	3666	3681	TAAAAAGTCACCATAT	9	28809	28824	1543

Приклад 2. Дозозалежне антисенсове пригнічення PCSK9 людини у клітинах HepG2 за допомогою cEt-гепмерів 3-10-3

Відібрані гепмери із прикладу 1, що демонструють пригнічення mRNA PCSK9 in vitro, тестували в різних дозах у клітинах HepG2. Антисенсові олігонуклеотиди тестували в серії експериментів, в яких були подібні умови культивування. Результати кожного експерименту представлені в показаних нижче окремих таблицях.

Дослідження 1

Клітини висівали за щільності 20000 клітин на лунку та трансфікували шляхом електропорації антисенсовим олігонуклеотидом у концентраціях 46,88 нМ, 187,5 нМ, 750 нМ і 3000 нМ, як указано в наведених нижче таблицях. ISIS 405879, раніше розкрита у WO2008066776, також була включена в дослідження як олігонуклеотид для зіставлення. Після періоду обробки, що становив приблизно 16 годин, РНК виділяли із клітин і вимірювали рівні mRNA PCSK9 за допомогою кількісної ПЛР у реальному часі. Для вимірювання рівнів mRNA використовували набір праймерів і зондів для PCSK9 людини від ABI (ID № Hs03037355_m1). Рівні mRNA PCSK9 коректували відповідно до загального вмісту РНК, вимірюваного за допомогою RIBOGREEN®. Результати представлені у вигляді відсотка пригнічення PCSK9 порівняно з необробленими контрольними клітинами.

Також представлена концентрація напівмаксимального пригнічення (IC₅₀) для кожного олігонуклеотиду. Рівні mRNA PCSK9 знижувалися дозозалежним чином у клітинах, оброблених антисенсовим олігонуклеотидом. Деякі з нових сконструйованих антисенсових олігонуклеотидів демонстрували ліпшу ефективність порівняно з раніше розкритим олігонуклеотидом ISIS 405879. Зокрема, ISIS 848542, ISIS 848593, ISIS 848597, ISIS 848598, ISIS 848630, ISIS 848833, ISIS 849040, ISIS 849171 і ISIS 849236 демонстрували ліпшу ефективність порівняно з раніше розкритим олігонуклеотидом ISIS 405879.

Таблиця 21

№ ISIS	46,875 нМ	187,5 нМ	750 нМ	3000 нМ	IC ₅₀ (мкМ)
405879	13	6	3	29	>3,00
466847	1	19	65	94	0,47
468497	12	27	60	83	0,48
848219	0	0	54	88	0,91
848241	0	5	31	63	1,78
848283	18	27	54	85	0,48
848306	0	19	53	91	0,62
848323	0	0	0	50	>3,00
848376	0	3	12	43	>3,00
848430	0	30	52	81	0,62
848431	67	79	92	96	<0,05
848500	6	30	55	82	0,54
848539	0	0	0	55	>3,00
848542	10	30	66	86	0,41
848560	12	32	76	91	0,33
848567	0	1	42	89	0,85
848570	23	27	67	87	0,35

Таблиця 21

№ ISIS	46,875 нМ	187,5 нМ	750 нМ	3000 нМ	IC ₅₀ (мкМ)
848572	18	44	71	81	0,30
848574	0	5	68	95	0,55
848575	0	17	51	80	0,75
848576	11	18	45	74	0,86
848583	3	18	62	88	0,52
848584	0	22	54	89	0,57
848585	1	22	67	92	0,45
848593	0	25	53	83	0,63
848596	18	40	76	93	0,26
848597	22	42	78	87	0,24
848598	0	18	62	95	0,53
848616	0	14	55	88	0,66
848618	0	0	56	77	0,96
848619	3	7	41	74	1,07
848629	21	34	78	78	0,31
848630	7	22	65	83	0,50
848632	25	34	68	89	0,29
848635	0	0	49	83	0,92
848636	5	34	77	76	0,42
848649	5	10	43	78	0,89
848651	4	0	48	88	0,88
848652	0	6	28	80	1,16
848656	1	13	52	80	0,73
848670	0	38	84	85	0,39
848671	26	28	70	81	0,34
848672	0	11	27	73	1,37
848674	36	31	69	89	0,24
848677	2	32	69	90	0,41
848679	0	11	55	81	0,73
848680	11	20	64	81	0,52
848685	0	14	33	62	1,63
848687	0	25	63	90	0,51
848688	0	23	61	89	0,55
848690	15	21	78	84	0,39
848692	31	45	80	97	0,17
848693	8	23	69	88	0,44
848694	27	43	75	93	0,21
848701	0	10	39	77	1,02
848704	11	5	43	78	0,94
848725	0	9	51	81	0,79
848729	26	33	63	92	0,30
848731	0	15	60	89	0,55
848732	12	71	67	90	0,21
848736	6	18	40	73	1,00
848740	2	18	59	86	0,57
848748	9	42	60	85	0,39
848756	3	1	55	85	0,72
848759	18	37	75	94	0,28
848761	20	35	68	81	0,35
848764	0	8	37	64	1,52
848770	0	4	63	90	0,63
848771	3	23	57	93	0,50
848772	15	32	66	82	0,40
848774	0	8	64	90	0,61
848790	0	0	33	73	1,49

Таблиця 21

№ ISIS	46,875 нМ	187,5 нМ	750 нМ	3000 нМ	IC ₅₀ (мкМ)
848795	9	42	62	91	0,35
848811	7	5	46	86	0,75
848814	17	20	64	89	0,43
848826	7	57	77	93	0,24
848830	0	35	45	86	0,62
848832	0	40	71	78	0,52
848833	19	43	68	81	0,32
848838	0	36	72	89	0,39
848841	5	24	62	86	0,50
848844	0	22	61	89	0,53
848849	9	48	79	92	0,26
848850	0	38	68	97	0,43
848854	2	7	58	84	0,66
848875	3	17	58	79	0,65
848890	0	6	27	65	1,74
848898	7	14	79	87	0,43
848927	12	25	75	95	0,35
848928	0	0	45	78	1,01
848971	0	21	54	82	0,65
848999	6	29	34	64	1,38
849007	0	4	41	78	1,02
849008	0	39	74	90	0,42
849013	4	17	47	86	0,67
849016	0	23	56	79	0,65
849020	0	13	40	67	1,28
849021	10	34	65	80	0,44
849030	2	28	58	86	0,52
849036	2	1	37	76	1,16
849040	28	55	79	96	0,15
849044	26	39	72	91	0,28
849048	0	30	60	79	0,61
849069	12	12	40	74	1,02
849071	2	31	65	92	0,42
849084	0	0	0	43	>3,00
849085	20	39	64	89	0,31
849086	13	40	69	81	0,36
849106	20	24	55	80	0,53
849120	0	15	61	80	0,64
849123	9	48	82	84	0,27
849133	0	0	29	70	1,62
849135	25	54	79	95	0,17
849162	0	4	35	75	1,19
849169	34	63	72	83	0,12
849171	9	60	63	83	0,30
849177	0	16	69	75	0,68
849178	0	22	53	83	0,65
849181	6	8	39	84	0,86
849189	24	44	81	90	0,21
849200	0	0	34	70	1,48
849205	7	29	51	88	0,52
849216	0	15	28	66	1,66
849225	23	47	78	94	0,21
849227	7	35	74	94	0,34
849233	9	42	68	93	0,32
849236	0	1	57	88	0,73

Таблиця 21

№ ISIS	46,875 нМ	187,5 нМ	750 нМ	3000 нМ	IC ₅₀ (мкМ)
849239	18	38	74	86	0,30
849266	0	22	66	86	0,51
849267	18	69	72	94	0,17
849285	3	18	45	84	0,71
849288	0	0	0	52	>3,00
849303	18	33	57	72	0,54
849305	25	28	62	82	0,40
849309	10	18	59	82	0,57
849331	0	10	65	93	0,57
849332	0	0	48	76	1,09
849345	0	0	62	80	0,78
849354	0	0	43	64	1,49
849357	5	21	45	75	0,84
849358	0	10	45	79	0,88
849359	3	22	46	88	0,62
849372	0	15	29	82	1,04
849383	2	0	33	71	1,43
849386	11	18	51	84	0,60

Дослідження 2

- Клітини висівали за щільності 20000 клітин на лунку та трансфікували шляхом електропорації антисенсовим олігонуклеотидом у концентраціях 78,13 нМ, 312,5 нМ, 1250 нМ і 5000 нМ, як указано в наведених нижче таблицях. ISIS 431131, раніше розкрита у WO2014179620, також був включений у дослідження як олігонуклеотид для зіставлення. Після періоду обробки, що становив приблизно 16 годин, РНК виділяли із клітин і вимірювали рівні mRNA PCSK9 за допомогою кількісної ПЛР у реальному часі. Для вимірювання рівнів mRNA використовували набір праймерів і зондів для PCSK9 людини від ABI (ID № Hs03037355_m1). Рівні mRNA PCSK9 коректували відповідно до загального вмісту РНК, вимірюваного за допомогою RIBOGREEN®. Результати представлені у вигляді відсотка пригнічення PCSK9 порівняно з необробленими контрольними клітинами.

- Також представлена концентрація напівмаксимального пригнічення (IC₅₀) для кожного олігонуклеотиду. Рівні mRNA PCSK9 знижувалися дозозалежним чином у клітинах, оброблених антисенсовим олігонуклеотидом. Деякі з нових сконструйованих антисенсових олігонуклеотидів демонстрували ліпшу ефективність порівняно з раніше розкритим олігонуклеотидом ISIS 431131.

Таблиця 22

№ ISIS	78,125 нМ	312,5 нМ	1250 нМ	5000 нМ	IC ₅₀ (мкМ)
431131	18	16	30	55	>5
849169	23	57	86	92	0,28
859341	24	48	69	85	1,54
859346	27	54	80	94	0,27
859358	0	30	69	89	0,76
859361	28	53	73	94	0,30
859363	38	50	79	82	0,20
859384	19	59	76	94	0,30
859387	36	66	79	96	0,16
859392	14	33	63	81	0,96
859393	20	59	90	96	0,27
859394	43	65	80	96	0,12
859395	37	51	82	91	0,21
859401	27	64	88	94	0,20
859408	0	59	61	92	0,55
859419	22	58	77	84	0,31
859459	33	55	91	93	0,19

Таблиця 22

№ ISIS	78,125 нМ	312,5 нМ	1250 нМ	5000 нМ	IC ₅₀ (мкМ)
859462	31	56	78	96	0,24
859469	26	48	76	83	0,36
859472	19	35	67	87	0,56
859504	19	47	59	80	0,57
859529	19	50	88	94	0,32
859531	33	52	76	69	0,29
859532	24	55	79	90	0,30
859533	9	40	77	91	0,51
859534	25	49	85	85	0,70
859551	25	41	51	78	0,69
859552	0	17	53	78	1,36
859553	24	45	79	94	0,35
859561	28	54	71	92	0,30
859571	35	34	76	73	0,43
859584	19	51	85	95	0,32
859598	33	55	73	83	0,25
859601	23	39	63	90	0,50
859603	0	6	70	71	1,25
859605	9	42	67	83	0,62
859611	21	22	47	76	1,16

Приклад 3. Переносимість кон'югованих на 3'-кінці сEt-гепмерів 3-10-3, що націлюються на PCSK9 людини, у мишей BALB/c

- Олігонуклеотиди ISIS, відібрані після вищенаведених досліджень, кон'югували з кінцевою кеп-структурою 3'-ТНА-С6-GalNAc3-(3R, 5S)-5-(гідроксиметил)піролідин-3-олфосфатом (що надалі називається 3'-ТНА). Сто шістдесят два антисенсові олігонуклеотиди ISIS, кон'юговані з 3'-ТНА, які оцінювали щодо змін рівнів біохімічних маркерів плазми крові, представлені в наведеній нижче таблиці. "Вихідний олігонуклеотид" указує на олігонуклеотид ISIS, який був описаний у вищенаведених дослідженнях і який кон'югували з 3'-ТНА і тестували в даному дослідженні.

Таблиця 23

Кон'юговані на 3'-кінці сEt-гепмери 3-10-3, вибрані для оцінки переносимості в мишей BALB/c

№ ISIS	Вихідний олігонуклеотид	SEQ ID NO
863413	466847	1096
863415	848219	1390
863416	848241	777
863418	848306	1236
863419	848323	1419
863421	848430	1357
863422	848431	1435
863423	848500	905
863424	848539	1297
863425	848542	1528
863426	848560	607
863427	848567	1145
863428	848570	451
863429	848572	1375
863433	848583	1223
863434	848584	377
863435	848585	452
863436	848593	763
863437	848596	994

Кон'юговані на 3'-кінці cEt-гепмери 3-10-3, вибрані для оцінки переносимості в мишей BALB/c

№ ISIS	Вихідний олігонуклеотид	SEQ ID NO
863438	848597	1071
863439	848598	1147
863440	848616	379
863441	848618	1302
863442	848619	1378
863443	848629	1073
863444	848630	1149
863445	848632	455
863446	848635	1457
863447	848636	1534
863448	848649	1380
863449	848651	1535
863451	848656	844
863452	848670	691
863453	848671	768
863457	848679	458
863458	848680	1306
863464	848693	384
863465	848694	459
863468	848725	386
863472	848736	926
863473	848740	1233
863474	848748	619
863475	848756	388
863476	848759	1387
863477	848761	1542
863478	848764	697
863479	848770	1158
863480	848771	1235
863481	848772	389
863482	848774	1312
863483	848790	1240
863484	848795	549
863485	848811	550
863486	848814	781
863487	848826	474
863488	848830	782
863489	848832	939
863490	848833	1016
863491	848838	1243
863492	848841	1474
863493	848844	629
863494	848849	1017
863495	848850	1092
863496	848854	1244
863497	848875	554
863498	848890	478
863499	848898	1094
863500	848927	871
863501	848928	947
863502	848971	563
863503	848999	1332
863504	849007	877

Кон'юговані на 3'-кінці cEt-гепмери 3-10-3, вибрані для оцінки переносимості в мишей BALB/c

№ ISIS	Вихідний олігонуклеотид	SEQ ID NO
863505	849008	953
863506	849013	410
863507	849016	1411
863508	849020	644
863509	849021	721
863510	849030	1258
863511	849036	645
863512	849040	955
863513	849044	337
863514	849048	1413
863515	849069	724
863516	849071	881
863517	849084	648
863518	849085	725
863519	849086	802
863520	849106	1111
863521	849120	960
863522	849123	1188
863523	849133	728
863524	849135	885
863525	849162	504
863526	849169	1043
863527	849171	1195
863531	849189	426
863532	849200	968
863533	849205	427
863535	849225	1507
863536	849227	585
863537	849233	1047
863538	849236	353
863539	849239	1352
863540	849266	1126
863541	849267	1203
863542	849285	434
863543	849288	1436
863544	849303	1362
863545	849305	1516
863546	849309	749
863547	849331	1213
863548	849332	367
863549	849345	1061
863550	849354	523
863551	849357	754
863552	849358	831
863553	849359	908
863554	849372	678
863555	849383	1369
863556	849386	526
884269	859561	55
884270	859459	180
884271	859395	164
884272	859603	218
884273	859504	284

Кон'юговані на 3'-кінці cEt-гепмери 3-10-3, вибрані для оцінки переносимості в мишей BALB/c

№ ISIS	Вихідний олігонуклеотид	SEQ ID NO
884274	859394	87
884275	859598	141
884276	859531	198
884277	859469	28
884278	859346	152
884279	859361	79
884280	859472	276

Миші BALB/c являють собою багатоцільову мишачу модель, часто застосовувану для тестування безпеки й ефективності. Мишам вводили однократну дозу олігонуклеотиду. Рівні трансаміназ у плазмі крові вимірювали за допомогою автоматичного клініко-біохімічного аналізатора (Hitachi Olympus AU400e, Мелвілл, Нью-Йорк, США). Із подальших досліджень виключали олігонуклеотиди ISIS, які викликали зміни рівнів ALT і/або AST, що виходять за межі очікуваного діапазону для антисенсових олігонуклеотидів. ISIS 863413, ISIS 863419, ISIS 863424, ISIS 863425, ISIS 863427, ISIS 863433, ISIS 863434, ISIS 863436, ISIS 863437, ISIS 863438, ISIS 863439, ISIS 863441, ISIS 863444, ISIS 863445, ISIS 863448, ISIS 863452, ISIS 863472, ISIS 863473, ISIS 863474, ISIS 863475, ISIS 863477, ISIS 863479, ISIS 863480, ISIS 863481, ISIS 863482, ISIS 863483, ISIS 863484, ISIS 863485, ISIS 863486, ISIS 863489, ISIS 863490, ISIS 863491, ISIS 863493, ISIS 863494, ISIS 863495, ISIS 863496, ISIS 863497, ISIS 863498, ISIS 863499, ISIS 863502, ISIS 863506, ISIS 863507, ISIS 863509, ISIS 863510, ISIS 863511, ISIS 863512, ISIS 863514, ISIS 863516, ISIS 863517, ISIS 863518, ISIS 863520, ISIS 863522, ISIS 863524, ISIS 863525, ISIS 863526, ISIS 863527, ISIS 863531, ISIS 863533, ISIS 863536, ISIS 863537, ISIS 863538, ISIS 863539, ISIS 863541, ISIS 863545, ISIS 863547, ISIS 863548, ISIS 863549, ISIS 863550, ISIS 863552, та ISIS 863553 вважалися переносимими в даному дослідженні й були відібрані для подальшої оцінки.

Приклад 4. Ефект антисенсового пригнічення PCSK9 у моделі на трансгенних мишах

Моделі на трансгенних мишах розробляли в UCI із застосуванням геномної конструкції PCSK9 людини, яка містилася у фосміді ABC7-611722G24 і зазнала рестрикції під дією Nhe1 з одержанням фрагмента ДНК, що містить усю геномну послідовність, а також 8 т. о. 5'-некодувальної і 0,4 т. о. 3'-некодувальної послідовності. Мишей, трансгенних за PCSK9, одержували шляхом випадкової вставки за допомогою мікроін'єкції в ядра. У потомства експресувалася mRNA PCSK9 людини в печінці й секретувався білок плазми крові PCSK9 людини.

У даній моделі (що називається у даному документі Tg-мишами) оцінювали ефективність олігонуклеотидів ISIS, кон'югованих із 3'-THA. Тестовані олігонуклеотиди ISIS представлені в наведеній нижче таблиці. '№ ISIS вихідної сполуки' указує на олігонуклеотид ISIS, який був описаний у вищенаведених дослідженнях і який кон'югували з 3'-THA і тестували в даному дослідженні.

Олігонуклеотиди ISIS, що тестуються в Tg-мишей

№ ISIS	Послідовність	№ ISIS вихідної сполуки	SEQ ID NO
863413	GAGGTATCCCCGGCGG	466847	1096
863419	GTCTAGGAGATACACC	848323	1419
863424	CATTTTAAAGCTCAGC	848539	1297
863425	GACAAGTCGGAACCAT	848542	1528
863427	TTGAATGGTGAAATGC	848567	1145
863433	GGACATCGGCACATTG	848583	1223
863434	ACGGACATCGGCACAT	848584	377
863436	AGCTCAATAAAAAGTCA	848593	763
863437	CGGAACAAGAGCTCAA	848596	994
863438	ACGGAACAAGAGCTCA	848597	1071

Олігонуклеотиди ISIS, що тестуються в Tg-мишей

№ ISIS	Послідовність	№ ISIS вихідної сполуки	SEQ ID NO
863439	CACGGAACAAGAGCTC	848598	1147
863441	GATGAGGGCCATCAGC	848618	1302
863444	CAGAAAGCTAAGCCTC	848630	1149
863445	CTAGATGCCATCCAGA	848632	455
863448	TCCTAGGTGATGGCTC	848649	1380
863452	GCGAATGTGTACCCTG	848670	691
863472	GGAAAAAGTTCCATGC	848736	926
863473	GTGATAACGGAAAAAG	848740	1233
863474	TGCCTTAGAAGCATCT	848748	619
863475	AAAGATAAATGTCTGC	848756	388
863477	GGCAACAGAGAGGACA	848761	1542
863479	AGCAAAACAGGTCTAG	848770	1158
863480	TTCAAGTTACAAAAGC	848771	1235
863481	CCCAGAATAAATATCT	848772	389
863482	TGCTACAAAACCCAGA	848774	1312
863483	CCAAATCGGAACCCAC	848790	1240
863484	CGAGAATACCTCCGCC	848795	549
863485	GCTGAGTAAGGACTTG	848811	550
863486	AGAAAGTCAAAGGCTC	848814	781
863489	TACATTTTCAGACGGTG	848832	939
863490	AATAATCTCATGTCAG	848833	1016
863491	AGGCAGTAATGGGCAA	848838	1243
863493	TCATGAATCAAGTCCA	848844	629
863494	CAAATTATAGCAGCCA	848849	1017
863495	AACAAATTATAGCAGC	848850	1092
863496	TCCAACACTGAGGACC	848854	1244
863497	CTACAAATGCAGGCAG	848875	554
863498	CTCGACAACAGGTTTT	848890	478
863499	ACCAAATGCGGACCAA	848898	1094
863502	GCAATTCGGTTTGTCC	848971	563
863506	GGAAAGGAACAGGCTC	849013	410
863507	CTCCACTGAAGAGGTC	849016	1411
863509	GACAATGAAGAGGAGA	849021	721
863510	GTTAAGAGTGCAGGGT	849030	1258
863511	ACAGAGAAATGCATGC	849036	645
863512	GTTATTATTGAATGGT	849040	955
863514	GTTAATAATGCCCCCG	849048	1413
863516	ACAACCTGGATACATTG	849071	881
863517	CAATAGGCATCTACCA	849084	648
863518	ACTCATCAATAGGCAT	849085	725
863520	CCTCAGGTGGAATCAG	849106	1111
863522	GGAGAATAACAGTGAT	849123	1188
863524	ATAGACAAGGAAAGGG	849135	885
863525	GTCTAGAAAAAGTCCT	849162	504
863526	AGGAAAGTCTCAGGGC	849169	1043
863527	CTGTAGGAAAGTCTCA	849171	1195
863531	ACAGCTGCTAGTTATT	849189	426
863533	TGCTACTGTCAACAGT	849205	427
863536	GGAAGATATTAGCAAT	849227	585
863537	GCGGATTTTCAGACTTG	849233	1047
863538	CAACATCAAATTCTGC	849236	353
863539	GAAGACGGAGTAAGGC	849239	1352
863541	TTCTAAGTGCCACGGG	849267	1203

Таблиця 24

Олігонуклеотиди ISIS, що тестуються в Tg-мишей

№ ISIS	Послідовність	№ ISIS вихідної сполуки	SEQ ID NO
863545	CTATCCTGTAGCATCA	849305	1516
863547	GGAGAAGTAAGGTCAC	849331	1213
863548	AGGAGAAGTAAGGTCA	849332	367
863549	ATTTTAAAGCAACGGG	849345	1061
863550	CCTACATGCCAGCCTG	849354	523
863552	TCTGAACATGGTAGGG	849358	831
863553	GTAAGATGGAAAGAGA	849359	908

Обробка

5 Мишей, трансгенних за PCSK9, витримували в умовах циклу чергування 12 годин світла й темряви й годували стандартним кормом для мишей Purina без обмежень. Тварин акліматизували протягом щонайменше 7 днів у дослідній лабораторії перед початком експерименту. Антисенсові олігонуклеотиди (ASO) одержували в забуференому сольовому розчині (PBS) і стерилізували шляхом фільтрації через фільтр із діаметром пор 0,2 мікрона. Олігонуклеотиди розчиняли в 0,9 % PBS для ін'єкцій.

10 Миші, трансгенні за PCSK9, одержували підшкірні ін'єкції олігонуклеотиду ISIS у дозі 2,5 мг/кг двічі на тиждень протягом 2 тижнів. Дві групи мишей одержували підшкірні ін'єкції PBS протягом 2 тижнів. Групи, що одержували ін'єкції сольового розчину, слугували як контрольні групи, з якими порівнювали групи, оброблювані олігонуклеотидами.

Біохімічні маркери плазми крові

15 Для оцінки ефекту олігонуклеотидів ISIS щодо функції печінки й нирок у цих мишей вимірювали рівні трансаміназ (ALT і AST), холестерину (CHOL), холестерину HDL (HDL), холестерину LDL (LDL) і тригліцеридів (TRIG) у плазмі крові в день 12 за допомогою автоматичного клініко-біохімічного аналізатора (Hitachi Olympus AU400e, Мелвілл, Нью-Йорк, США). Результати представлені в наведеній нижче таблиці. Із подальших досліджень виключали олігонуклеотиди ISIS, які викликали зміни рівнів будь-яких маркерів функції печінки або нирок, що виходять за межі очікуваного діапазону для антисенсових олігонуклеотидів.

20

Таблиця 25

Біохімічні маркери плазми крові в плазмі крові Tg-мишей

Обробка	ALT (МО/л)	AST (МО/л)	CHOL (мг/дл)	HDL (мг/дл)	LDL (мг/дл)	TRIG (мг/дл)
PBS	17	37	114	73	35	65
PBS	23	102	105	68	32	76
863413	19	72	122	88	24	89
863419	15	44	115	73	31	104
863424	18	34	197	112	79	105
863425	25	53	143	101	36	104
863427	22	96	113	75	28	127
863433	17	54	92	67	19	61
863434	24	36	132	98	35	102
863436	17	50	124	81	31	96
863437	21	69	126	91	30	81
863438	18	66	57	39	15	54
863439	42	173	111	78	22	107
863441	20	57	84	58	20	56
863444	19	41	149	101	42	116
863445	20	36	169	111	48	111
863448	24	44	107	69	29	79
863452	20	67	114	78	23	100
863472	35	55	105	71	26	89
863473	23	67	152	105	38	130
863474	21	115	118	78	32	45

Біохімічні маркери плазми крові в плазмі крові Тg-мишей

Обробка	ALT (МО/л)	AST (МО/л)	CHOL (мг/дл)	HDL (мг/дл)	LDL (мг/дл)	TRIG (мг/дл)
863475	23	87	179	112	62	92
863477	67	142	222	137	73	69
863479	29	60	142	96	32	90
863480	19	52	122	88	25	53
863481	28	50	223	132	70	115
863482	20	43	168	105	46	129
863483	19	34	174	110	47	139
863484	25	71	64	38	21	66
863485	19	71	170	113	42	110
863486	18	40	117	78	28	121
863489	38	68	90	66	18	89
863490	19	41	99	71	19	113
863491	20	40	148	99	35	146
863493	18	74	107	73	26	59
863494	19	41	149	106	32	104
863495	17	34	136	95	32	116
863496	545	275	136	97	31	29
863497	36	49	121	84	28	53
863498	23	44	181	122	42	98
863499	21	51	128	102	18	58
863502	34	144	116	84	22	86
863506	30	44	188	119	51	108
863507	19	46	108	78	18	100
863509	23	63	121	80	28	115
863510	40	71	149	111	28	51
863511	31	61	101	70	23	83
863512	21	52	83	59	14	103
863514	22	65	99	69	23	64
863516	18	52	117	73	33	122
863517	25	98	113	74	27	125
863518	35	116	96	65	23	70
863520	21	102	107	68	31	76
863522	31	55	89	56	24	77
863524	49	61	154	104	43	94
863525	20	58	208	116	66	155
863526	32	82	159	114	37	59
863527	25	112	98	66	23	101
863531	835	454	268	149	67	84
863533	0	109	276	152	80	98
863536	22	68	120	75	28	181
863537	29	102	134	97	27	52
863538	16	42	126	76	39	89
863539	22	53	100	65	25	64
863541	19	41	98	66	23	115
863545	28	53	109	73	25	114
863547	22	41	119	80	30	71
863548	550	433	188	125	33	60
863549	17	36	109	70	33	72
863550	32	62	158	98	43	77
863552	18	55	113	71	33	79
863553	18	43	103	62	30	86

Приклад 5. Переносимість олігонуклеотидів ISIS, що націлюються на PCSK9 людини, у мишей CD1

Олігонуклеотиди ISIS, відібрані після вищенаведених досліджень, кон'югували з кінцевою кеп-структурою 5'-трисгексиламіно-(ТНА)-С6GalNAC3 (що надалі називається 5'-ТНА). Миші CD1® (Charles River, Массачусетс, США) являють собою багатоцільову мишачу модель, часто застосовувану для тестування безпеки й ефективності. Мишей обробляли антисенсовими олігонуклеотидами ISIS, відібраними після досліджень, описаних вище, і кон'югованими з 5'-ТНА, та оцінювали щодо змін рівнів різних біохімічних маркерів плазми крові.

Дослідження 1

Обробка

Групи самців мишей CD1 одержували підшкірну ін'єкцію 15 мг/кг олігонуклеотидів ISIS один раз на тиждень протягом 6 тижнів. Одна група самців мишей CD1 одержувала підшкірну ін'єкцію PBS один раз на тиждень протягом 6 тижнів. Мишей піддавали евтаназії через 48 годин після останньої дози, а органи й плазму крові збирали для подальшого аналізу.

Тестовані олігонуклеотиди ISIS представлені в наведеній нижче таблиці. '№ ISIS некон'югованої вихідної сполуки' стосується олігонуклеотиду ISIS, описаного у вищенаведених дослідженнях *in vitro*, який має таку саму послідовність. '№ ISIS аналога, кон'югованого з 3'-ТНА' стосується олігонуклеотиду, кон'югованого з 3'-ТНА, який має таку саму послідовність та оцінювався вище в дослідженні на трансгенних мишах.

Таблиця 26

Олігонуклеотиди ISIS, що тестуються в дослідженні переносимості в мишей CD1

№ ISIS	№ ISIS некон'югованої вихідної сполуки	№ ISIS аналога, кон'югованого з 3'-ТНА	Послідовність	SEQ ID NO
863576	848583	863433	GGACATCGGCACATTG	1223
863633	848833	863490	AATAATCTCATGTCAG	1016
863655	849040	863512	GTTATTATTGAATGGT	955
863670	849171	863527	CTGTAGGAAAGTCTCA	1195
863681	849236	863538	CAACATCAAATTCTGC	353

Біохімічні маркери плазми крові

Для оцінки ефекту олігонуклеотидів ISIS щодо функції печінки й нирок вимірювали рівні трансаміназ, білірубіну, креатиніну й BUN у плазмі крові за допомогою автоматичного клініко-біохімічного аналізатора (Hitachi Olympus AU400e, Мелвілл, Нью-Йорк, США). Результати представлені в наведеній нижче таблиці. Обробка за допомогою олігонуклеотидів ISIS не викликала жодних змін рівнів будь-яких маркерів функції печінки або нирок, що виходять за межі очікуваного діапазону для антисенсових олігонуклеотидів.

Таблиця 27

Біохімічні маркери плазми крові в плазмі крові мишей CD1 у день 45

	ALT (МО/л)	AST (МО/л)	ALB (г/дл)	BUN (мг/дл)	CRE (мг/дл)	TBIL (мг/дл)
PBS	25	41	2,6	20,1	0,07	0,13
ISIS 863576	125	134	2,8	24,5	0,10	0,14
ISIS 863633	35	60	2,6	21,8	0,10	0,14
ISIS 863655	77	84	2,4	20,0	0,06	0,13
ISIS 863670	25	61	2,7	22,5	0,09	0,15
ISIS 863681	27	47	2,8	26,5	0,12	0,14

Гематологічні аналізи

Кров, одержану від усіх груп мишей, аналізували щодо числа RBC, WBC, тромбоцитів, нейтрофілів, лімфоцитів і моноцитів, а також рівнів гемоглобіну, HCT і MCV. Результати представлені в наведеній нижче таблиці. Обробка за допомогою олігонуклеотидів ISIS не викликала жодних змін рівнів будь-яких гематологічних маркерів, що виходять за межі очікуваного діапазону для антисенсових олігонуклеотидів.

Таблиця 28

Число клітин крові в мишей CD1 у день 45

	RBC ($\times 10^6/\text{мкл}$)	Тромбоцити ($\times 10^3/\text{мкл}$)	WBC ($\times 10^3/\text{мкл}$)	Нейтрофіли ($\times 10^3/\text{мкл}$)	Лімфоцити ($\times 10^3/\text{мкл}$)	Моноцити ($\times 10^3/\text{мкл}$)
PBS	9,0	1288	11,3	12,6	9128	515
863576	8,3	1251	9,4	18,8	6643	316
863633	9,4	1338	10,1	13,5	8009	698
863655	8,9	1320	8,0	10,0	5919	473
863670	9,7	1335	8,3	21,3	6514	402
863681	9,5	1329	7,6	11,0	6376	310

Таблиця 29

Гематологічні маркери в мишей CD1 у день 45

	Гемоглобін (г/дл)	HCT (%)	MCV (фл)
PBS	14,0	43	48
863576	12,9	40	48
863633	14,6	45	49
863655	14,1	44	50
863670	14,7	44	46
863681	14,6	45	47

Вимірювання маси тіла й органів

- 5 Для оцінки ефекту олігонуклеотидів ISIS щодо загального стану здоров'я тварин вимірювали показники маси тіла й органів. Показники маси тіла вимірювали щотижня, і вони представлені в наведеній нижче таблиці. Вимірювали показники маси органів, і дані також представлені в наведеній нижче таблиці. Результати вказують на те, що ефект обробки за допомогою антисенсових олігонуклеотидів щодо показників маси тіла й органів перебував у межах очікуваного діапазону для антисенсових олігонуклеотидів.

10

Таблиця 30

Показники маси тіла (г) у мишей CD1

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

Таблиця 31

Показники маси органів (г) у мишей CD1

	Печінка	Селезінка	Нирка
PBS	2,25	0,16	0,63
863576	2,32	0,19	0,59
863633	2,25	0,11	0,50
863655	2,55	0,15	0,61
863670	1,89	0,11	0,51
863681	2,25	0,10	0,47

Дослідження 2

Обробка

Групи самців мишей CD1 одержували підшкірну ін'єкцію 15 мг/кг олігонуклеотидів ISIS один раз на тиждень протягом 6 тижнів. Одна група самців мишей CD1 одержувала підшкірну ін'єкцію PBS один раз на тиждень протягом 6 тижнів. Мишей піддавали евтаназії через 48 годин після останньої дози, а органи й плазму крові збирали для подальшого аналізу.

Тестовані олігонуклеотиди ISIS представлені в наведеній нижче таблиці. '№ ISIS некон'югованої вихідної сполуки" стосується олігонуклеотиду ISIS, описаного у вищенаведених дослідженнях *in vitro*, який має таку саму послідовність. '№ ISIS аналога, кон'югованого з 3'-THA" стосується олігонуклеотиду, кон'югованого з 3'-THA, який має таку саму послідовність та описаний вище в дослідженні на трансгенних мишах.

Таблиця 32

Олігонуклеотиди ISIS, що тестуються в дослідженні переносимості в мишей CD1

№ ISIS	№ ISIS некон'югованої вихідної сполуки	№ ISIS аналога, кон'югованого з 3'-THA	Послідовність	SEQ ID NO
863568	848542	863425	GACAAGTCGGAACCAT	1528
863581	848597	863438	ACGGAACAAGAGCTCA	1071
863582	848598	863439	CACGGAACAAGAGCTC	1147
863587	848630	863444	CAGAAAGCTAAGCCTC	1149

Біохімічні маркери плазми крові

Для оцінки ефекту олігонуклеотидів ISIS щодо функції печінки й нирок вимірювали рівні трансаміназ, білірубину, креатиніну й BUN у плазмі крові за допомогою автоматичного клініко-біохімічного аналізатора (Hitachi Olympus AU400e, Мелвілл, Нью-Йорк, США).

Результати представлені в наведеній нижче таблиці. Обробка за допомогою олігонуклеотидів ISIS не викликала жодних змін рівнів будь-яких маркерів функції печінки або нирок, що виходять за межі очікуваного діапазону для антисенсових олігонуклеотидів.

Таблиця 33

Біохімічні маркери плазми крові в плазмі крові мишей CD1 у день 45

	ALT (МО/л)	AST (МО/л)	ALB (г/дл)	BUN (мг/дл)	CRE (мг/дл)	TBIL (мг/дл)
PBS	25	51	2,6	25,8	0,10	0,12
ISIS 863568	72	67	2,6	20,4	0,10	0,14
ISIS 863581	74	77	2,7	25,0	0,10	0,14
ISIS 863582	71	89	2,8	24,4	0,11	0,13
ISIS 863587	60	60	2,5	24,6	0,11	0,10

Гематологічні аналізи

Кров, одержану від усіх груп мишей, аналізували щодо числа RBC, WBC, тромбоцитів, нейтрофілів, лімфоцитів і моноцитів, а також рівнів гемоглобіну, HCT і MCV. Результати представлені в наведеній нижче таблиці. Обробка за допомогою олігонуклеотидів ISIS не викликала жодних змін рівнів будь-яких гематологічних маркерів, що виходять за межі очікуваного діапазону для антисенсових олігонуклеотидів.

Таблиця 34

Число клітин крові в мишей CD1 у день 45

	RBC ($\times 10^6/\text{мкл}$)	Тромбоцити ($\times 10^3/\text{мкл}$)	WBC ($\times 10^3/\text{мкл}$)	Нейтрофіли ($\times 10^3/\text{мкл}$)	Лімфоцити ($\times 10^3/\text{мкл}$)	Моноцити ($\times 10^3/\text{мкл}$)
PBS	9,6	853	3,9	12	3174	129
863568	10,3	859	7,8	15	6060	347
863581	9,4	812	8,0	17	6162	359
863582	9,1	868	10,5	21	6671	713
863587	9,6	903	9,8	10	8233	344

Таблиця 35

Гематологічні маркери в мишей CD1 у день 45

	Гемоглобін (г/дл)	HCT (%)	MCV (фл)
PBS	14,5	44	46
863568	16,2	47	46
863581	14,5	43	46
863582	13,5	41	45
863587	15,0	45	47

Вимірювання маси тіла й органів

- 5 Для оцінки ефекту олігонуклеотидів ISIS щодо загального стану здоров'я тварин вимірювали показники маси тіла й органів. Показники маси тіла вимірювали щотижня, і вони представлені в наведеній нижче таблиці. Вимірювали показники маси органів, і дані також представлені в наведеній нижче таблиці. Результати вказують на те, що ефект обробки за допомогою антисенсових олігонуклеотидів щодо показників маси тіла й органів перебував у межах очікуваного діапазону для антисенсових олігонуклеотидів.
- 10

Таблиця 36

Показники маси тіла (г) у мишей CD1

	Вихідний рівень (день 1)	Тиждень 1 (день 9)	Тиждень 2 (день 16)	Тиждень 3 (день 23)	Тиждень 4 (день 30)	Тиждень 5 (день 37)	Тиждень 6 (день 43)
PBS	30	33	36	36	37	39	39
863568	29	32	34	34	36	39	38
863581	29	33	35	36	36	39	39
863582	31	34	36	36	37	40	41
863587	30	35	37	37	39	41	43

Таблиця 37

Показники маси органів (г) у мишей CD1

	Печінка	Селезінка	Нирка
PBS	2,06	0,11	0,59
863568	2,46	0,10	0,54
863581	2,23	0,13	0,56
863582	2,52	0,16	0,63
863587	2,94	0,16	0,64

Дослідження 3

Обробка

Групи самців мишей CD1 одержували підшкірну ін'єкцію 5 мг/кг або 15 мг/кг олігонуклеотидів ISIS один раз на тиждень протягом 6 тижнів. Одна група самців мишей CD1 одержувала підшкірну ін'єкцію PBS один раз на тиждень протягом 6 тижнів. Мишей піддавали евтаназії через 48 годин після останньої дози, а органи й плазму крові збирали для подальшого аналізу.

Тестовані олігонуклеотиди ISIS представлені в наведеній нижче таблиці. '№ ISIS некон'югованої вихідної сполуки" стосується олігонуклеотиду ISIS, описаного у вищенаведених дослідженнях *in vitro*, який має таку саму послідовність. '№ ISIS аналога, кон'югованого з 3'-THA" стосується олігонуклеотиду, кон'югованого з 3'-THA, який має таку саму послідовність та описаний вище в дослідженні на трансгенних мишах.

Таблиця 38

Олігонуклеотиди ISIS, що тестуються в дослідженні переносимості в мишей CD1

№ ISIS	№ ISIS некон'югованої вихідної сполуки	№ ISIS аналога, кон'югованого з 3'-THA	Послідовність	SEQ ID NO
845219	466847	863413	GAGGTATCCCCGGCGG	1096
863577	848584	863434	ACGGACATCGGCACAT	377
863579	848593	863436	AGCTCAATAAAAGTCA	763
863637	848849	863494	CAAATTATAGCAGCCA	1017
863682	849239	863539	GAAGACGGAGTAAGGC	1352

Біохімічні маркери плазми крові

Для оцінки ефекту олігонуклеотидів ISIS щодо функції печінки й нирок вимірювали рівні трансаміназ, білірубину, креатиніну й BUN у плазмі крові за допомогою автоматичного клініко-біохімічного аналізатора (Hitachi Olympus AU400e, Мелвілл, Нью-Йорк, США).

Результати представлені в наведеній нижче таблиці. Із подальших досліджень виключали олігонуклеотиди ISIS, які викликали зміни рівнів будь-яких маркерів функції печінки або нирок, що виходять за межі очікуваного діапазону для антисенсових олігонуклеотидів.

Таблиця 39

Біохімічні маркери плазми крові в плазмі крові мишей CD1 у день 45

	Доза (мг/кг)	ALT (МО/л)	AST (МО/л)	ALB (г/дл)	BUN (мг/дл)	CRE (мг/дл)	TBIL (мг/дл)
PBS	-	26	62	2,5	19,5	0,08	0,18
845219	5	96	64	2,4	19,3	0,08	0,15
	15	187	115	2,3	22,0	0,07	0,17
863577	5	176	160	2,5	17,2	0,09	0,13
	15	621	492	2,5	15,6	0,10	0,20
863579	5	50	50	2,5	19,9	0,10	0,13
	15	87	70	2,4	20,3	0,11	0,13
863637	5	321	301	1,7	19,3	0,05	0,19
	15	508	472	2,4	20,5	0,09	0,22
863682	5	306	156	2,3	20,0	0,06	0,13
	15	373	212	2,4	21,0	0,06	0,14

Гематологічні аналізи

Кров, одержану від усіх груп мишей, аналізували щодо числа RBC, WBC, тромбоцитів, нейтрофілів, лімфоцитів і моноцитів, а також рівнів гемоглобіну, HCT і MCV. Результати представлені в наведеній нижче таблиці. Із подальших досліджень виключали олігонуклеотиди ISIS, які викликали зміни рівнів будь-яких гематологічних маркерів, що виходять за межі очікуваного діапазону для антисенсових олігонуклеотидів.

Таблиця 40

Число клітин крові в мишей CD1 у день 45

	Доза (мг/кг)	RBC ($\times 10^6$ /мкл)	Тромбоцити ($\times 10^3$ /мкл)	WBC ($\times 10^3$ /мкл)	Нейтрофіли ($\times 10^3$ /мкл)	Лімфоцити ($\times 10^3$ /мкл)	Моноцити ($\times 10^3$ /мкл)
PBS	-	9,4	1218	8,8	13	7078	367
845219	5	9,4	1349	7,2	13	5749	444
	15	9,3	1263	7,2	13	5664	511
863577	5	9,2	1401	8,0	17	5851	650
	15	8,2	1299	10,0	10	7718	1034
863579	5	10,0	1252	9,0	16	6876	587
	15	9,6	1256	8,2	11	6645	415
863637	5	9,0	956	5,7	14	4266	448
	15	9,3	843	6,8	13	5044	696
863682	5	9,4	1040	5,9	13	4581	447
	15	9,0	800	8,3	8	6757	694

Таблиця 41

Гематологічні маркери в мишей CD1 у день 45

	Доза (мг/кг)	Гемоглобін (г/дл)	HCT (%)	MCV (фл)
PBS	-	14,1	45	48
845219	5	14,2	45	49
	15	13,8	43	46
863577	5	13,9	45	49
	15	12,2	39	48
863579	5	14,9	47	48
	15	15,3	48	50
863637	5	13,5	42	47
	15	13,8	43	47
863682	5	14,5	45	48
	15	13,6	43	48

Вимірювання маси тіла й органів

- 5 Для оцінки ефекту олігонуклеотидів ISIS щодо загального стану здоров'я тварин вимірювали показники маси тіла й органів. Показники маси тіла вимірювали щотижня, і вони представлені в наведеній нижче таблиці. Вимірювали показники маси органів, і дані також представлені в наведеній нижче таблиці. Результати вказують на те, що ефект обробки за допомогою антисенсових олігонуклеотидів щодо показників маси тіла й органів перебував у межах очікуваного діапазону для антисенсових олігонуклеотидів.
- 10

Таблиця 42

Показники маси тіла (г) у мишей CD1

	Доза (мг/кг)	Вихідний рівень (день 1)	Тиждень 1 (день 8)	Тиждень 2 (день 15)	Тиждень 3 (день 22)	Тиждень 4 (день 29)	Тиждень 5 (день 36)	Тиждень 6 (день 42)
PBS	-	27	30	32	32	33	35	35
845219	5	28	33	34	35	37	40	39
	15	29	33	34	35	36	38	38
863577	5	26	31	32	33	34	37	35
	15	27	31	31	32	34	36	35
863579	5	28	32	33	32	36	38	36
	15	27	32	33	32	36	38	37
863637	5	28	33	34	35	36	37	38
	15	27	32	34	34	36	38	38
863682	5	26	32	33	32	35	37	36
	15	27	31	32	33	34	36	36

Таблиця 43

Показники маси органів (г) у мишей CD1

	Доза (мг/кг)	Печінка	Селезінка	Нирка
PBS	-	1,84	0,08	0,50
845219	5	2,42	0,13	0,54
	15	2,41	0,15	0,54
863577	5	2,47	0,11	0,58
	15	2,62	0,15	0,59
863579	5	2,53	0,13	0,57
	15	2,82	0,12	0,54
863637	5	2,38	0,17	0,52
	15	2,67	0,22	0,58
863682	5	1,79	0,11	0,54
	15	2,13	0,21	0,53

Приклад 6. Переносимість олігонуклеотидів ISIS, що націлюються на PCSK9 людини, у пацюків лінії Спрег-Доулі

Пацюки лінії Спрег-Доулі являють собою багатоцільову модель, використововану для оцінювання безпеки й ефективності. Пацюків обробляли антисенсовими олігонуклеотидами ISIS із досліджень, описаних у прикладах вище, та оцінювали щодо змін рівнів різних біохімічних маркерів плазми крові.

Обробка

Самців пацюків лінії Спрег-Доулі витримували в умовах циклу чергування 12 годин світла й темряви й годували стандартним кормом для пацюків Purina, раціоном 5001, без обмежень. Групи пацюків лінії Спрег-Доулі по 4 особини в кожній одержували підшкірну ін'єкцію 15 мг/кг олігонуклеотиду ISIS один раз на тиждень протягом 6 тижнів. Через сорок вісім годин після останньої дози пацюків піддавали евтаназії, а органи й плазму крові збирали для подальшого аналізу.

Функція печінки

Для оцінки ефекту олігонуклеотидів ISIS щодо функції печінки вимірювали рівні трансаміназ у плазмі крові за допомогою автоматичного клініко-біохімічного аналізатора (Hitachi Olympus AU400e, Мелвілл, Нью-Йорк, США). Вимірювали рівні ALT (аланінтрансамінази) та AST (аспартаттрансамінази) у плазмі крові, і результати, виражені в МО/л, представлені в наведеній нижче таблиці. Також вимірювали рівні білірубину (TBIL), BUN, альбуміну (ALB) і креатиніну (CRE) у плазмі крові за допомогою того самого клініко-біохімічного аналізатора, і результати, виражені в мг/дл, також представлені в наведеній нижче таблиці. Також вимірювали рівні

альбуміну в плазмі крові за допомогою того самого клініко-біохімічного аналізатора, і результати, виражені в г/дл, також представлені в наведеній нижче таблиці.

Таблиця 44

Маркери функції печінки в пацієнтів лінії Спрег-Доулі

	ALT (МО/л)	AST (МО/л)	ALB (г/дл)	BUN (мг/дл)	CRE (мг/дл)	TBIL (мг/дл)
PBS	20	64	3,1	13	0,2	0,1
863568	40	70	3,5	14	0,2	0,2
863576	39	94	3,7	16	0,3	0,1
863579	33	91	3,3	14	0,2	0,1
863581	36	154	2,8	18	0,3	0,2
863582	38	122	2,9	20	0,3	0,1
863587	38	87	3,0	12	0,2	0,1
863633	26	78	3,0	16	0,3	0,1
863655	27	84	3,1	15	0,2	0,1
863670	30	91	3,2	15	0,2	0,1
863681	29	81	3,2	14	0,2	0,1

5 Функція нирок

Для оцінки ефекту олігонуклеотидів ISIS щодо функції нирок вимірювали рівні креатиніну крові й загального білка в сечі за допомогою автоматичного клініко-біохімічного аналізатора (Hitachi Olympus AU400e, Мелвілл, Нью-Йорк, США). Результати, виражені в мг/дл, представлені в наведеній нижче таблиці. Із подальших досліджень виключали олігонуклеотиди ISIS, які викликали зміни рівнів будь-яких маркерів функції нирок, що виходять за межі очікуваного діапазону для антисенсових олігонуклеотидів. "N/A" указує на те, що дані для цієї групи відсутні.

Таблиця 45

Маркери функції нирок (мг/дл) у пацієнтів лінії Спрег-Доулі

	CRE (мг/дл)	TP (мг/дл)
PBS	79	59
863568	111	137
863576	N/A	N/A
863579	93	117
863581	54	75
863582	71	91
863587	64	86
863633	100	85
863655	85	117
863670	89	104
863681	144	142

15 Показники маси тіла й органів

Для оцінки ефекту олігонуклеотидів ISIS щодо загального стану здоров'я тварин вимірювали показники маси тіла й органів. Показники маси тіла вимірювали щотижня, і вони представлені в наведеній нижче таблиці. Вимірювали показники маси органів, і дані також представлені в наведеній нижче таблиці. Результати вказують на те, що ефект обробки за допомогою антисенсових олігонуклеотидів щодо показників маси тіла й органів перебував у межах очікуваного діапазону для антисенсових олігонуклеотидів.

Таблиця 46

Показники маси тіла (г)

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

Таблиця 47

Показники маси органів (г)

	Печінка	Селезінка	Нирка
PBS	12	0,8	3,4
863568	16	1,2	3,3
863576	12	1,3	3,0
863579	11	1,0	3,0
863581	13	2,0	3,1
863582	14	2,1	3,5
863587	14	1,1	3,4
863633	12	1,6	3,2
863655	11	1,7	3,4
863670	12	1,0	2,9
863681	12	1,1	3,3

Приклад 7. Ефект антисенсового пригнічення PCSK9 у моделі на трансгенних мишах

5 Модель на трансгенних мишах була розроблена в UCI та ніколи не була описана в літературі. Генотипу конструкцію PCSK9 людини, що міститься у фосміді ABC7-611722G24, піддавали рестрикції під дією Nhe1 з одержанням фрагмента ДНК, що містить усю генотипу послідовність, а також 8 т. о. 5'-некодувальної і 0,4 т. о. 3'-некодувальної послідовності. Мишей, трансгенних за PCSK9, одержували шляхом випадкової вставки за допомогою мікроін'єкції в ядра. У потомства експресувалася mRNA PCSK9 людини в печінці й секретувався білок плазми крові PCSK9 людини.

Обробка

15 Трансгенних мишей витримували в умовах циклу чергування 12 годин світла й темряви й годували стандартним кормом для мишей Purina без обмежень. Тварин акліматизували протягом щонайменше 7 днів у дослідній лабораторії перед початком експерименту. Антисенсові олігонуклеотиди (ASO) одержували в забуференому сольовому розчині (PBS) і стерилізували шляхом фільтрації через фільтр із діаметром пор 0,2 мікрона. Олігонуклеотиди розчиняли в 0,9 % PBS для ін'єкцій.

20 Tg-мишей розділяли на 27 груп по 3 миші в кожній. Групи одержували підшкірні ін'єкції олігонуклеотиду ISIS у дозі 0,25 мг/кг, 1,00 мг/кг або 5,00 мг/кг один раз на тиждень протягом 4 тижнів. Одна група з 4 мишей одержувала підшкірні ін'єкції PBS один раз на тиждень протягом 4 тижнів. Група, що одержувала ін'єкції сольового розчину, слугувала як контрольна група, з якою порівнювали групи, оброблені олігонуклеотидами.

Аналіз РНК

У день 26 РНК екстрагували з печінки для ПЛР-аналізу в реальному часі для вимірювання експресії mRNA PCSK9. Результати представлені у вигляді відсоткової зміни рівня mRNA порівняно з контрольним PBS, нормалізованого за допомогою RIBOGREEN®. Як показано в наведеній нижче таблиці, обробка за допомогою антисенсових олігонуклеотидів ISIS зумовлювала значне зниження рівня mRNA PCSK9 порівняно з контрольним PBS.

Таблиця 48

Відсоток пригнічення mRNA PCSK9 у печінці трансгенних мишей порівняно з контрольним PBS

	Щотижнева доза (мг/кг)	% пригнічення	ED ₅₀
863568	0,25	26	0,5
	1	76	
	5	95	
863579	0,25	9	1,4
	1	41	
	5	84	
863581	0,25	12	0,6
	1	73	
	5	80	
863582	0,25	32	0,5
	1	71	
	5	91	
863587	0,25	27	0,5
	1	71	
	5	87	
863633	0,25	60	0,2
	1	96	
	5	99	
863655	0,25	37	0,3
	1	94	
	5	99	
863670	0,25	0	1,0
	1	62	
	5	87	
863681	0,25	25	0,9
	1	45	
	5	94	

Аналіз білка

Білок плазми крові PCSK9 вимірювали за допомогою набору для ELISA, призначеного спеціально для людини (R&D Systems). Результати представлені у вигляді відсоткової зміни рівнів білка порівняно з контрольним PBS. Як показано в наведеній нижче таблиці, обробка за допомогою антисенсових олігонуклеотидів ISIS зумовлювала значне зниження рівнів білка плазми крові PCSK9 порівняно з контрольним PBS.

Таблиця 49

Відсоток пригнічення білка плазми крові PCSK9 у трансгенних мишей порівняно з контрольним PBS

	Щотижнева доза (мг/кг)	% пригнічення	ED ₅₀
863568	0,25	37	0,4
	1	74	
	5	97	
863579	0,25	5	1,5
	1	41	
	5	81	

Таблиця 49

Відсоток пригнічення білка плазми крові PCSK9 у трансгенних мишей
порівняно з контрольним PBS

	Щотижнева доза (мг/кг)	% пригнічення	ED ₅₀
863581	0,25	31	0,6
	1	59	
	5	91	
863582	0,25	25	0,5
	1	73	
	5	95	
863587	0,25	33	0,4
	1	77	
	5	93	
863633	0,25	50	0,3
	1	97	
	5	99	
863655	0,25	44	0,3
	1	93	
	5	99	
863670	0,25	23	1,6
	1	38	
	5	72	
863681	0,25	28	0,8
	1	54	
	5	89	

Рівні холестерину LDL

- 5 Рівні холестерину LDL у плазмі крові вимірювали за допомогою автоматичного клініко-біохімічного аналізатора (Hitachi Olympus AU400e, Мелвілл, Нью-Йорк, США). Також вимірювали рівні білка рецептора LDL (LDLr) у печінці. Результати представлені у вигляді відсоткової зміни рівнів порівняно з контрольним PBS. Як показано в наведеній нижче таблиці, обробка за допомогою декількох антисенсових олігонуклеотидів ISIS зумовлювала значне зниження рівнів холестерину LDL у плазмі крові порівняно з контрольним PBS. Відповідно, спостерігали, що
- 10 обробка за допомогою антисенсових олігонуклеотидів ISIS зумовлювала дозозалежне збільшення рівнів білка LDLr печінки в мишей.

Таблиця 50

Пригнічення рівнів холестерину LDL у плазмі крові порівняно з контрольним PBS

	Щотижнева доза (мг/кг)	% пригнічення
863568	0,25	7
	1	41
	5	59
863579	0,25	0
	1	15
	5	33
863581	0,25	30
	1	17
	5	41
863582	0,25	23
	1	28
	5	50
863587	0,25	20
	1	38
	5	38
863633	0,25	27

Таблиця 50

Пригнічення рівнів холестерину LDL у плазмі крові порівняно з контрольним PBS

	Щотижнева доза (мг/кг)	% пригнічення
	1	66
	5	71
	0,25	29
863655	1	58
	5	74
	0,25	19
863670	1	0
	5	39
	0,25	21
863681	1	23
	5	35
	0,25	

Таблиця 51

Відсоткове збільшення рівня LDLr печінки в трансгенних мишей порівняно з контрольним PBS

	Щотижнева доза (мг/кг)	% збільшення
863568	0,25	3
	1	61
	5	245
863579	0,25	-46
	1	-5
	5	132
863581	0,25	-44
	1	6
	5	73
863582	0,25	-19
	1	93
	5	191
863587	0,25	-6
	1	-10
	5	95
863633	0,25	-22
	1	131
	5	269
863655	0,25	0
	1	129
	5	207
863670	0,25	9
	1	81
	5	78
863681	0,25	123
	1	360
	5	222

Приклад 8. Вимірювання в'язкості антисенсових олігонуклеотидів, що націлюються на PCSK9 людини

5 В'язкість антисенсових олігонуклеотидів, відібраних після досліджень, описаних вище, вимірювали для відсівання антисенсових олігонуклеотидів, які мають в'язкість, що становить більше ніж 40 сантипуазів (сП). Олігонуклеотиди, що характеризуються в'язкістю, що становить більше ніж 40 сП, будуть характеризуватися в'язкістю, що є меншою за оптимальну.

10 Олігонуклеотиди (32-35 мг) відважували в скляний флакон, додавали 120 мкл води, а антисенсовий олігонуклеотид розчиняли в розчині шляхом нагрівання флакона при 50°C. Частину (75 мкл) попередньо нагрітого зразка відмірювали піпеткою в мікровіскозиметр

(Cambridge). Температуру в мікровіскозиметрі встановлювали на 25°C і вимірювали в'язкість зразка. Іншу частину (20 мкл) попередньо нагрітого зразка відмірювали піпеткою в 10 мл води для зчитування показань в УФ-діапазоні при 260 нм і 85°C (прилад Cary UV). Результати представлені в наведеній нижче таблиці, де концентрація кожного антисенсового олігонуклеотиду становила 350 мг/мл, і вказують на те, що всі розчини антисенсових олігонуклеотидів мали оптимальну в'язкість відповідно до критерію, наведеного вище.

Таблиця 52

В'язкість антисенсових олігонуклеотидів, що націлюються на PCSK9 людини

№ ISIS	В'язкість (сП)	Концентрація (мг/мл)
863568	39	325
863576	20	325
863579	19	325
863581	25	300
863582	17	300
863587	14	325
863633	12	325
863655	10	325
863670	21	325
863681	15	325

Приклад 9. Ефект антисенсових олігонуклеотидів ISIS, що націлюються на PCSK9 людини, у макак-крабоїдів

Макак-крабоїдів обробляли антисенсовими олігонуклеотидами ISIS, відібраними після досліджень, описаних у прикладах вище. Оцінювали ефективність і переносимість антисенсових олігонуклеотидів, а також їхній фармакокінетичний профіль у печінці та нирках.

На момент проведення даного дослідження геномна послідовність макаки-крабоїда була відсутня в базі даних Національного центру біотехнологічної інформації (NCBI); тому не можна було підтвердити перехресну реактивність із послідовністю гена макаки-крабоїда. Замість цього послідовності антисенсових олігонуклеотидів ISIS, які застосовували у макак-крабоїдів, порівнювали з послідовністю макаки-резуса щодо гомології. Очікується, що олігонуклеотиди ISIS, гомологічні послідовності макаки-резуса, також повною мірою перехресно реагують із послідовністю макаки-крабоїда. Тестовані антисенсові олігонуклеотиди людини перехресно реагують із геномною послідовністю макаки-резуса (послідовністю, комплементарною послідовності з № доступу в GENBANK NW_005092960.1 із відсіченими нуклеотидами 83474000-83501000, позначеною в даному документі як SEQ ID NO: 1544). Що більшою є комплементарність між олігонуклеотидом людини й послідовністю макаки-резуса, то більшою є ймовірність того, що олігонуклеотид людини може перехресно реагувати з послідовністю макаки-резуса. Стартові сайти та стоп-сайти для кожного олігонуклеотиду, що націлюється на SEQ ID NO: 1544, представлені в наведеній нижче таблиці. "Стартовий сайт" указує на найбільш крайній 5'-кінцевий нуклеотид, на який націлюється гепмер, у послідовності гена макаки-резуса.

Таблиця 53

Антисенсові олігонуклеотиди,
комплементарні геномній послідовності PCSK9 макаки-резуса (SEQ ID NO: 1544)

№ ISIS	Стартовий сайт-мішень	Розбіжності	Стоп-сайт-мішень	SEQ ID NO
863568	25252	1	25267	1528
863579	25510	2	25525	763
863581	25520	1	25535	1071
863582	25521	1	25536	1147
863587	25712	2	25727	1149
863633	3911	0	3926	353
863655	10464	1	10479	1195

Антисенсові олігонуклеотиди,
комплементарні геномній послідовності PCSK9 макаки-резуса (SEQ ID NO: 1544)

№ ISIS	Стартовий сайт-мішень	Розбіжності	Стоп-сайт-мішень	SEQ ID NO
863670	15306	0	15321	1223
863681	17270	0	17285	955

Обробка

До початку дослідження мавп утримували на карантині, протягом якого проводили щоденне обстеження загального стану здоров'я у тварин. Мавпи мали вік 2-4 роки й масу тіла 2-4 кг. Дев'ять груп по 5 випадковим чином розподілених самців макак-крабоїдів у кожній одержували підшкірні ін'єкції олігонуклеотиду ISIS або PBS із переходом за годинниковою стрілкою між чотирма різними ділянками на спинах мавп (тобто лівою частиною, правою частиною, верхньою частиною й нижньою частиною) кожного дня введення дози; по одній ділянці на дозу. Мавпам вводили дозу 10 мг/кг олігонуклеотиду ISIS два рази на тиждень (дні 1, 5, 9 і 14) протягом перших двох тижнів, а після цього один раз на тиждень протягом 10 тижнів (у дні 21, 28, 35, 42, 49, 56, 63, 70, 77 і 84). Контрольна група з 5 макак-крабоїдів одержувала ін'єкції PBS аналогічним чином і слугувала як контрольна група.

Протягом періоду дослідження мавп обстежили два рази на день щодо ознак захворювання або дистресу. Будь-яка тварина, у якій виявлялися більше ніж короточасні або слабкі біль або дистрес внаслідок обробки, ушкодження або хвороби, одержувала від співробітників-ветеринарів лікування схваленими знеболюючими або безпечними засобами після консультації з керівником дослідження. Будь-яку тварину, що має незадовільний стан здоров'я або що перебуває в можливому агоніальному стані, визначали для додаткового контролю й можливої евтаназії. Заплановану евтаназію тварин проводили в день 86 приблизно через 48 годин після введення дози шляхом кровопускання в умовах глибокої анестезії. Протоколи, описані в даному прикладі, були схвалені Інституціональним комітетом із догляду за тваринами й їх використання (IACUC).

Зниження рівня мішені

Аналіз РНК

У день 86 РНК екстрагували з печінки для ПЛР-аналізу в реальному часі для вимірювання експресії mRNA PCSK9. Результати представлені у вигляді відсоткової зміни рівня mRNA порівняно з контрольним PBS, нормалізованого за допомогою RIBOGREEN®. Як показано в наведеній нижче таблиці, обробка за допомогою антисенсових олігонуклеотидів ISIS 863633, ISIS 863670 і ISIS 863681, які не мали розбіжностей із геном макаки-резуса, зумовлювала значне зниження рівня mRNA PCSK9 порівняно з контрольним PBS.

Відсоток пригнічення mRNA PCSK9 у печінці макаки-крабоїда порівняно з контрольним PBS

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

Аналіз білка

Приблизно 1 мл крові збирали від усіх доступних тварин у день -7 (до обробки), дні 16, 30, 58 і 86 (приблизно через 48 годин після введення дози в дні 14, 28, 56 і 84 відповідно) і поміщали в пробірки, що містять калієву сіль EDTA. Пробірки центрифугували (3000 об./хв. протягом 10 хв. при 4°C) для одержання плазми крові. Результати представлені в наведеній

нижче таблиці у вигляді відсоткового значення збільшення або зменшення щодо рівнів у день -7 (рівнів до обробки). Як показано в наведеній нижче таблиці, обробка за допомогою антисенсових олігонуклеотидів ISIS 863633, ISIS 863670 і ISIS 863681, які не мали розбіжностей із геном макаки-резуса, зумовлювала значне зниження рівнів білка PCSK9.

- 5 Тканину печінки також аналізували щодо рівнів індукування рівнів білків-рецепторів LDL (LDLr). Результати представлені в наведеній нижче таблиці. Дані демонструють, що обробка за допомогою трьох антисенсових олігонуклеотидів, гомологічних геномній послідовності макаки-резуса, зумовлювала індукування білка LDLr печінки через 12 тижнів лікування.

Таблиця 55

Рівні білків плазми крові (% від рівнів до обробки) у макак-крабоїдів

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

10

Таблиця 56

Рівні білка LDLr печінки (% від контрольного PBS) у макак-крабоїдів

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

Рівні ліпідів у плазмі крові

- 15 Для оцінки ефекту олігонуклеотидів ISIS щодо рівнів загального холестерину, холестерину LDL, холестерину HDL і тригліцеридів мавпам не давали їжу протягом ночі до взяття крові. Приблизно 1,7 мл зразків крові забирали у всіх досліджуваних груп. Кров збирали в пробірки без антикоагулянту для відокремлення сироватки крові. Пробірки витримували за кімнатної температури протягом не менше ніж 90 хвилин, а потім центрифугували при 3000 об./хв. протягом 10 хвилин за кімнатної температури для одержання сироватки крові. Рівні вимірювали за допомогою біохімічного аналізатора Toshiba 200FR NEO (Toshiba Co., Японія).
- 20 Дані демонструють, що обробка за допомогою трьох антисенсових олігонуклеотидів, гомологічних геномній послідовності макаки-резуса, зумовлювала значне зниження рівнів загального холестерину й холестерину LDL у плазмі крові. Як і очікувалося, зниження рівнів PCSK9 людини не впливало на рівні холестерину HDL або тригліцеридів у плазмі крові.

Таблиця 57

Рівні ліпідів у плазмі крові (мг/дл) у макак-крабоїдів у день 86

	Загальний холестерин	Холестерин LDL	Холестерин HDL	Тригліцериди
PBS	146	37	110	71
863655	152	73	71	46
863633	115	17	99	57
863568	128	32	99	51
863579	109	44	71	45
863582	137	38	103	37
863581	174	51	122	34
863587	140	45	102	35
863670	95	17	83	45
863681	109	19	99	29

Дослідження переносимості Клініко-біохімічні параметри

- 5 Для оцінки ефекту олігонуклеотидів ISIS щодо функції печінки мавпам не давали їжу протягом ночі до взяття крові. Приблизно 1,7 мл зразків крові забирали у всіх досліджуваних груп. Кров збирали в пробірки без антикоагулянту для відокремлення сироватки крові. Пробірки витримували за кімнатної температури протягом не менше ніж 90 хвилин, а потім центрифугували при 3000 об./хв. протягом 10 хвилин за кімнатної температури для одержання сироватки крові. Рівні загального білірубину (TBIL), аспартатамінотрансферази (AST), аланінамінотрансферази (ALT) та альбуміну (ALB) вимірювали за допомогою біохімічного аналізатора Toshiba 200FR NEO (Toshiba Co., Японія). Результати вказують на те, що антисенсові олігонуклеотиди не здійснюють ефекту щодо функції печінки, що виходить за межі очікуваного діапазону для антисенсових олігонуклеотидів. Зокрема, спостерігали, що ISIS 863633 добре переноситься.

Таблиця 58

Біохімічні маркери плазми крові у макак-крабоїдів у день 86

	ALT (МО/л)	AST (МО/л)	Білірубін (мг/дл)	ALB (г/дл)
PBS	65	64	0,2	4,1
863655	63	59	0,3	3,5
863633	47	70	0,3	4,0
863568	44	64	0,3	4,1
863579	50	52	0,2	4,1
863582	42	57	0,2	4,2
863581	55	61	0,3	4,2
863587	110	76	0,3	3,9
863670	42	64	0,3	4,1
863681	62	60	0,3	4,1

Функція нирок

- 20 Для оцінки ефекту олігонуклеотидів ISIS щодо функції нирок мавпам не давали їжу протягом ночі до взяття крові. Приблизно 1,7 мл зразків крові забирали у всіх досліджуваних груп. Кров збирали в пробірки без антикоагулянту для відокремлення сироватки крові. Пробірки витримували за кімнатної температури протягом не менше ніж 90 хвилин, а потім центрифугували при 3000 об./хв. протягом 10 хвилин за кімнатної температури для одержання сироватки крові. Рівні BUN і креатиніну вимірювали за допомогою біохімічного аналізатора Toshiba 200FR NEO (Toshiba Co., Японія). Результати, виражені в мг/дл, представлені в наведеній нижче таблиці.

25 Дані біохімічного аналізу плазми крові вказують на те, що більшість олігонуклеотидів ISIS не здійснювали жодного ефекту щодо функції нирок, що виходить за межі очікуваного діапазону

для антисенсових олігонуклеотидів. Зокрема, спостерігали, що ISIS 863633 добре переноситься.

Таблиця 59

Рівні BUN і креатиніну в плазмі крові (мг/дл) у макак-крабоїдів у день 86

	BUN	Креатинін
PBS	31	0,8
863655	26	0,8
863633	27	0,8
863568	27	0,9
863579	24	0,8
863582	24	0,8
863581	27	0,8
863587	24	0,8
863670	26	1,0
863681	23	0,8

5 Гематологія

Для оцінки будь-яких ефектів олігонуклеотидів ISIS у макак-крабоїдів щодо гематологічних параметрів приблизно 0,5 мл крові збирали в кожній з доступних досліджуваних тварин у пробірці, що містять K₂-EDTA. Зразки аналізували щодо числа еритроцитів (RBC), числа лейкоцитів (WBC), числа окремих різновидів лейкоцитів, як, наприклад, моноцитів, нейтрофілів, лімфоцитів, а також щодо числа тромбоцитів, вмісту гемоглобіну й гематокриту за допомогою гематологічного аналізатора ADVIA120 (Bayer, США). Дані представлені в наведених нижче таблицях.

Дані вказують на те, що олігонуклеотиди не викликали жодних змін гематологічних параметрів, що виходять за межі очікуваного діапазону для антисенсових олігонуклеотидів у такій дозі. Зокрема, спостерігали, що ISIS 863633 добре переноситься.

Таблиця 60

Число клітин крові у макак-крабоїдів у день 86

	RBC (x 10 ⁶ /мкл)	Тромбоцити (x 10 ³ /мкл)	WBC (x 10 ³ /мкл)	Нейтрофіли (x 10 ³ /мкл)	Лімфоцити (x 10 ³ /мкл)	Моноцити (x 10 ³ /мкл)
PBS	5,5	340	9,0	3,1	5,4	0,3
863655	5,6	361	9,7	3,7	5,4	0,3
863633	5,6	395	11,4	4,5	6,5	0,3
863568	5,8	409	12,1	602	5,4	0,3
863579	5,9	390	8,0	2,2	5,3	0,3
863582	5,6	333	8,9	3,0	5,5	0,3
863581	5,8	382	8,2	2,4	5,3	0,3
863587	6,0	348	8,8	2,3	6,0	0,2
863670	5,4	417	10,7	4,3	5,9	0,3
863681	5,6	408	9,0	3,1	5,5	0,2

Таблиця 61

Гематологічні параметри в макак-крабоїдів у день 86

	Гемоглобін (г/дл)	HCT (%)
PBS	12,8	45
863655	13,0	43
863633	12,9	43
863568	13,0	44
863579	13,5	46
863582	12,4	43

Таблиця 61

Гематологічні параметри в макак-крабоїдів у день 86

	Гемоглобін (г/дл)	HCT (%)
863581	13,0	44
863587	13,5	46
863670	12,7	43
863681	12,7	43

Загалом результати дослідження вказують на те, що ISIS 863633 є найбільш ефективною і добре переносимою сполукою з тих, які тестували щодо пригнічення PCSK9, і є важливим кандидатом для лікування серцево-судинних захворювань, зокрема для зниження рівнів холестерину LDL.

Приклад 10. Порівняльне пригнічення антисенсовими олігонуклеотидами, що націлюються на PCSK9 людини, в аналізі залежності відповіді від дози

Некон'юговані вихідні олігонуклеотиди з антисенсових олігонуклеотидів, що тестуються у дослідженні на мавпах, порівнювали з раніше сконструйованими сполуками ISIS 848542, ISIS 848593, ISIS 848597, ISIS 848598, ISIS 848630, ISIS 848833, ISIS 849040, ISIS 849171 і ISIS 849236 тестували щодо ефективності разом з ISIS 405879 і ISIS 405995, які були раніше визначені як одні з найбільш ефективних антисенсових сполук *in vitro* (див., наприклад, патент США 8084437), а також ISIS 431131 та ISIS 480604, які були раніше описані в патенті США 9127276.

Клітини висівали за щільності 10000 клітин на лунку, а в середовище додавали антисенсовий олігонуклеотид у концентраціях 39,1 нМ, 156,25 нМ, 625 нМ, 2500 нМ і 10000 нМ для вільного поглинання олігонуклеотиду клітинами. Після періоду обробки, що становив приблизно 48 годин, РНК виділяли із клітин і вимірювали рівні mRNA PCSK9 за допомогою кількісної ПЛР у реальному часі. Для вимірювання рівнів mRNA використовували набір праймерів і зондів для PCSK9 людини від ABI (ID № Hs03037355_m1). Рівні mRNA PCSK9 коректували відповідно до загального вмісту РНК, вимірюваного за допомогою RIBOGREEN®. Результати представлені у вигляді відсотка пригнічення PCSK9 порівняно з необробленими контрольними клітинами.

Також представлена концентрація напівмаксимального пригнічення (IC₅₀) для кожного олігонуклеотиду. Рівні mRNA PCSK9 знижувалися дозозалежним чином у клітинах, оброблених антисенсовим олігонуклеотидом. ISIS 848542, ISIS 848593, ISIS 848597, ISIS 848598, ISIS 848630, ISIS 848833, ISIS 849040, ISIS 849171 і ISIS 849236 демонстрували ліпшу ефективність порівняно з усіма раніше розкритими олігонуклеотидами.

Таблиця 62

№ ISIS	39,1 нМ	156,25 нМ	625,0 нМ	2500,0 нМ	10000,0 нМ	IC ₅₀ (мкМ)
405879	0	0	0	0	0	>10
405995	0	0	0	0	0	>10
431131	0	3	0	0	5	>10
480604	0	1	19	31	36	>10
848542	9	37	70	83	88	0,4
848593	19	36	51	53	69	1,1
848597	41	67	78	86	91	0,04
848598	41	64	76	85	90	0,1
848630	0	17	59	79	85	0,9
848833	4	66	88	93	94	0,2
849040	41	93	98	99	98	<0,03
849171	0	52	86	94	96	0,3
849236	0	26	71	89	95	0,6

ПЕРЕЛІК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

<110> АЙОНІС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ІНК.

5 <120> МОДУЛЯТОРИ ЕКСПРЕСІЇ PCSK9

<130> 200615-WO-РСТ

<150> 62/476,051

10 <151> 2017-03-24

<160> 1550

<170> PatentIn версія 3.5

15

<210> 1

<211> 3731

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

20

<400> 1

gtccgatggg gctctgggtg cgtgatctgc gcgcccagg cgtcaagcac ccacacccta 60

gaaggttcc gcagcgacgt cgaggcgctc atggttcag gcgggcgccg ccgttcagtt 120

25

cagggtctga gcctggagga gtgagccagg cagtgagact ggctcgggcg ggccgggacg 180

cgtcgttgca gcagcggctc ccagctcca gccaggattc cgcgcgcccc ttcacgcgcc 240

30

ctgtctctga acttcagctc ctgcacagtc ctcccaccg caaggctcaa ggcgccgccc 300

gcgtggaccg cgcacggcct ctaggtctcc tcgccaggac agcaacctct cccctggccc 360

tcatgggcac cgtcagctcc aggcggctct ggtggccgct gccactgctg ctgctgctgc 420

35

tgctgctct ggggtcccgc ggcgcccgct gcaggagga cgaggacggc gactacgagg 480

agctggtgct agccttgctg tcgaggagg acggcctggc cgaagcacc gagcacggaa 540

40

ccacagccac ctccaccgc tgcgccaagg atcgtggag gttgcctggc acctacgtgg 600

tgggtgctgaa ggaggagacc cacctctgc agtcagagcg cactgcccgc cgctgcagg 660

cccaggctgc ccgccgggga tacctacca agatcctgca tgtcttccat ggccttctc 720

45

ctggcttct ggtgaagatg agtggcgacc tgctggagct ggcctgaag ttgccccatg 780

tcgactacat cgaggaggac tcctctgtct ttgccagag catcccgtag aacctggagc 840

50

ggattacccc tccacggtac cgggcggatg aataccagcc ccccgacgga ggcagcctgg 900

tggaggtgta tctctagac accagcatal agagtaccca ccgggaaatc gagggcaggg 960

tcatggtcac cgacttcag aatgtgccc aggaggacgg gacccgctc cacagacagg 1020

55

ccagcaagtg tgacagtcac ggcacccacc tggcaggggt ggtcagcggc cgggatgccg 1080

gcgtggccaa gggtgccagc atgcgcagcc tgcgctgct caactgcaa ggaagggca 1140

60

cggtagcgg caccctcata ggctggagt ttattcgaa aagccagctg gtccagcctg 1200

tggggccact ggtggtgctg ctgcccctgg cgggtgggta cagccgcgtc ctcaacgccg 1260
 cctgccagcg cctggcgagg gctggggctg tgctggtcac cgctgccggc aactccggg 1320
 5 acgatgcctg cctctactcc ccagcctcag ctcccagggt catcacagtt ggggccacca 1380
 atgccaaga ccagccgggtg accctgggga cttggggac caacttggc cgctgtgtgg 1440
 10 acctcttg cccaggggag gacatcattg gtgcctccag cgactgcagc acctgcttg 1500
 tgtcacagag tgggacatca caggctgctg cccacgtggc tggcattgca gccatgatgc 1560
 tgtctgccga gccggagctc accctggccg agttgaggca gagactgac cacttctctg 1620
 15 ccaaagatgt catcaatgag gcctggttcc ctgaggacca gcgggtactg accccaacc 1680
 tggtgccgc cctgcccccc agcacccatg gggcagggtg gcagctgtt tgcaggactg 1740
 20 tatgtcagc aactcgggg cctacacgga tggccacagc cgtgcccgc tgcgcccag 1800
 atgaggagct gctgagctgc tccagttct ccaggagtgg gaagcggcgg ggcgagcgca 1860
 tggaggccca agggggcaag ctggtctgcc gggccacaa cgcttttggg ggtgaggggtg 1920
 25 tctacgcat tgccaggctg tgctgtac cccaggccaa ctgcagcgtc cacacagctc 1980
 caccagctga ggccagcatg gggaccctg tccactgcca ccaacagggc cacgtcctca 2040
 30 caggctgcag ctcccactgg gaggtggagg acctggcac ccacaagccg cctgtgctga 2100
 ggccacgagg tcagcccaac cagtgcgtgg gccacaggga ggccagcatc cacgttct 2160
 gctgccatgc cccaggtctg gaatgcaaag tcaaggagca tggatcccg gccctcagg 2220
 35 agcaggtagc cgtggcctgc gaggagggtt ggaccctgac tggctgcagt gccctcctg 2280
 ggacctcca cgtcctgggg gcctacgcc tagacaacac gtgtgtagtc aggagccggg 2340
 40 acgtcagcac tacaggcagc accagcgaag gggccgtgac agccgttgc atctgtgcc 2400
 ggagccggca cctggcgag gcctccagg agctccagt acagcccat cccaggatgg 2460
 gtgtctgggg agggtaagg gctggggctg agcttataa tggttccgac ttgtccctct 2520
 45 ctacgccctc catggcctgg cagagggga tgggatgct tccgccttc cggggctgct 2580
 ggctggccc ttgagtgggg cagcctcct gcctggaact cactactct gggcgctcc 2640
 50 tcccagggtg gaggtgccag gaagctccct cctcactgt ggggcattc accattcaa 2700
 caggctgagc tgtgctcggg tgctgccagc tgcctccaat gtgccgatgt ccgtgggcag 2760
 aatgactttt attgagctct tgtccgtgc caggcattca atcctcagg ctccaccaag 2820
 55 gaggcaggat tcttccatg gataggggag ggggcggtag gggctgcagg gacaaacatc 2880
 gttgggggt gagtgtgaaa ggtgctgat gccctcatct ccagctaact gtggagaagc 2940
 60 ccctgggggc tccctgatta atggaggctt agcttctgg atggcatcta gccagaggct 3000

ggagacaggt gcgccccctg tggtcacagg ctgtgccttg gtttctgag ccacctttac 3060
 tctgtctat gccaggctgt gctagcaaca cccaaagggt gcctgcgggg agccatcacc 3120
 5 taggactgac tcggcagtgt gcagtgggtc atgcactgtc tcagccaacc cgctccacta 3180
 cccggcaggg tacacattcg cacccttact tcacagagga agaaacctgg aaccagaggg 3240
 10 ggcgtgcctg ccaagctcac acagcaggaa ctgagccaga aacgcagatt gggctggctc 3300
 tgaagccaag cctcttcta cttcaccggt ctgggctcct catttttacg ggtaacagtg 3360
 aggctgggaa ggggaacaca gaccaggaag ctgggtgagt gatggcagaa cgatgcctgc 3420
 15 aggcattgaa cttttccgt taccaccag gcctgattca ctggcctggc ggagatgctt 3480
 ctaaggcatg gtcgggggag agggccaaca actgtccctc cttgagcacc agccccaccc 3540
 20 aagcaagcag acatttatct ttgggtctg tctctctgt tgctttta cagccaactt 3600
 tttagacct gtttgcttt tgtaactga agatatttat tctgggttt gtagcattt 3660
 tattaatg gtgactttt aaaataaaaa caaacaacg ttgtcctaac aaaaaaaaaa 3720
 25 aaaaaaaaaa a 3731

 <210> 2
 30 <211> 32000
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

 <400> 2
 35 gtgaccatga gcggtagttg ccagtggat tcacaaatat accctttctc ctcctctgg 60
 gcactgggtg tgattgcagt ttctacatt tgacctagg tgggtcatg tgtctcgtt 120
 aggagaagga aatgtgaacg gaagtgtgt gggtcacttt tgttggaag ctgcatggag 180
 40 tcacctttt gcttccgctc agcctcagtg tcagcaatg ttctgaatga tgggtgctt 240
 atcagtctgg ttctggggtg agggtaatga agtagtgaag caaagtcctt gatggacatg 300
 45 tgaggtgaga cagaaataaa ccttgacat ttcaagcccc tgagatttg ggcgtgcatg 360
 tgctggaagc agaacctagc ctattctgat ggattcctcc agcactgctc gtggaagac 420
 atcatcaata tagagcattc atgtgccctt tatctgaaa ttccactcc aggaatttat 480
 50 gaaacagata ctctcatg tgcaaacagc tatggataag gacagacatg gcaactgga 540
 ttgcaatagc aaaagacaga aacaaccaac ggaaacacca accaatagga aattggctaa 600
 55 agacattgtg aaacatacat agaatgaaat aatctgcaac cagaaaaata aggcagtaga 660
 tgtatgtgta ccagtgtgtt ttatttccg agattagggc taggttaaga cgtcagatta 720
 agttgtcct ctcacccca ccaatataaa taaaagtta aaagtaaac ataaactatt 780
 60

tttacaattt taaaaagtgg gttaaagagc ccatccaagt agttttataa aagtagacta 840

tctccgaaaa gataccaat aaataggtat attactttcc tggggctgtt ataacaagtt 900

5 tctacaaatt tgcaggcttc aaataacaaa aacgtattct ctgcagtta tggaagccag 960

aagtatggaa tgaagggttg caggggtgtg ccctctccca aagctctagg ggaggaacat 1020

10 tccttgcttc ttccagctcc ttggggggct cctggcattc ctggcttat gtcggcacag 1080

ctctaatcgg cgctccatt gttacatagg tgtttctgtg tctcaagtat ctctcccctt 1140

tctcttctga tatcagtcatt tggatttagg gaccatccta aaccaggat aatctcctca 1200

15 tgagatcctt aggtcaatta catctgcaaa gatctcattt ccaaataagg tcacattcaa 1260

aagtaccagg ggtagtctt agacttatct tttggggga cacgattcaa cccactaccg 1320

20 tgggtaacag tggttttccc tcagaagggtg gtggttcagg agtgggagga agatgaactt 1380

ttcactgtat atcctttcaa actattcacg ttttaaaaaa aacattttca tgtaaattta 1440

aaaaaattga acattcacac aaaaagatgc cccctcccct gcaaaaaaga gtatgccctg 1500

25 tcaaaatgtt gaaatgtaca ctcacagcaa tggtaggtgc agactccaag ttctgaggt 1560

tggagaaggt agccaggag cataaaagt agttctatct actcattcag tctatgaggg 1620

30 gaaggcaatg gctagaaaag cttttgagg gacagtaaaa gtggcatttt tagaggagg 1680

aagccttgag gatgcttgtg gggtagagg aaagaataac tcaggaagag gcatttaggg 1740

ataagaggag gagaggagat agtggaggta ggtgatccct gcggaggcca gattggggca 1800

35 ggggagtgtc agctgagtat aagaggatgg tcccctctgc cctgaaggag gaaggcagga 1860

ggggaaaagg atgggtgttg acccagaaag cactgtgtgt ggaggggagg cccagaaga 1920

40 ggcttctgac ttaccctgat tgcgtgtacc tctcaggga gctggctgct tattgtctgg 1980

ccagggtgtg ggggaacca tttgagaaga gggagaaggt gacacaattc cttgggcaa 2040

cttatgggag gggtaattgg tgagggatga aagccctgcc aagtggcagg aggcccagct 2100

45 ggggctgccc ctcataagag tgcagtggag gatatgggat gagaagtgc tgcccctctg 2160

gttccatctg tcgcagagcc cagggtgctt ccttctctcc ccacctccct cagaacacac 2220

50 ccactgcatg ctggacagca gccccctcc tgggcctggg gacatccatg tccctctgtg 2280

cacaggcttc atcattctct ggggtgcacgg taacgacccc ggtaggtgag aggccaaggt 2340

cccaaagggg agcagcaggg aaagttagct cccatctatt ctgctccag gggaggcctt 2400

55 tgatgaggaa gctgccaaaa gcacattgca aatacaattc caattacagg caacaggaag 2460

gagaaccacc tctgccacct ctgtcagcaa accatgagct cctactctgt gctgcgatgg 2520

60 cgggctcgat ggggataact ctgaccttac ctcatggagt cactgtcaac ccactggttg 2580

cactgtcttt gtgcactggc tctctggagt gaggtctttg caaacaagt ggaaagagca 2640
 tcaactttgg actccagcac ctgattcag agcaggccat ttactcgga atctgctgtg 2700
 5 catctgcaag ggaggatcat aaattcgctt tgtttctt ccagtatcga cagcccttcc 2760
 agaaagagca agcctcatgt catgccacat gtacaatctg aggccaggag ctctcttcc 2820
 cctttcatc ctctgcctg gtacacaata ggtgtttact ggatgcttgt ccagttgatt 2880
 10 tcttgaacat ggtgtgtaaa aggaatcttt gcaaattgaa tcttctggaa agctgagctt 2940
 gtgcctacca tagaattctg aatgtacctat tatgacgtct ttgcaaactt aaaacctgaa 3000
 15 tcttttagt ataaatccct tgaaatgcat gtaggctgga catcaaaagc aagcaatctc 3060
 ttcaaggagc agctagttgg taaggctcagt gtgcagggtg cataaagggc agaggccgga 3120
 ggggggtccag gctaagttaa gaaggctgcc aggttaaggc cagtggaaag aattcgggtg 3180
 20 gcagcgagga gtccacagta ggattgattc agaagtctca ctggtcagca ggagacaagg 3240
 tggaccagc aaacactgaa aagggtggcc cggcagaact tggagtctgg catcccacgc 3300
 25 aggggtgagag gcgggagagg aggagccct agggcgccgg cctgccttcc agcccagtta 3360
 ggatttggga gtttttctt ccctctgcgc gtaatctgac gctgtttggg gagggcgagg 3420
 ccgaaacctg atctccagt ccgggggttc cgtaatgtt taatcagata ggaatcgtcc 3480
 30 atggggctct ggtggcgtga tctgcgcgcc ccaggcgta agcaccaca ccctagaagg 3540
 ttccgcagc gacgtcagg cgctcatgtt tgcaggcggg cgccgccgtt cagttcaggg 3600
 35 tctgagcctg gaggagttag ccaggcagt agactggctc gggcgggccc ggacgcgtcg 3660
 ttgcagcagc ggctccagc tccagccag gattccgcgc gcccttcac gcgccctgct 3720
 cctgaacttc agctctgca cagtctccc caccgcaagg ctcaaggcgc cgccggcgtg 3780
 40 gaccgcgac ggctctagg tctctcgcc aggacagcaa cctctcccct ggccctcatg 3840
 ggcaccgtca gctccaggcg gtcctggtg ccgctgccac tgctgctgct gctgctgctg 3900
 45 ctctgggtc ccgggggcgc ccgtgcgcag gaggacgagg acggcgacta cgaggagctg 3960
 gtgctagcct tgcgtccga ggaggacggc ctggccgaag caccgagca cggaaccaca 4020
 gccaccttc accgtgcgc caaggtcgg gtgtaggat gggaggccgg ggcgaacctg 4080
 50 cagccgggac ggtgcggtgc tgttctctt cgggcctcag ttcccccca tgtaagagag 4140
 gaagtggagt gcaggctgcc gagggctctt cgcttgccac gatcttggg actgcaggca 4200
 55 agggggcggg ggaggacggg tagtggggag cacggtggag agcggggacg gccggctctt 4260
 tggggacttg ctggggcgtg cggtgcgct attcagtggg aaggttcgcg gggttgggag 4320
 acccgaggc cgaggaagg cgagcagagc actgccagga tatctgccc agatttcca 4380
 60

gtttctgcct cgccgcggca caggtgggtg aaggagtga tgcctggaac gtactgggaa 4440
ctgcaccagg cacagagaaa gcgggcttgc cattatagt ggttccgatt tggtttgaa 4500
5 aacatgggca gcggaggggtg gagggcctgg agagaaggcc ctacccgaga caggggcggg 4560
gtgggaagga cggcagatgc tgggagcacg aggcaatttc ttatgacac agaactcatg 4620
ctctagtatt ccatctgttt cagccgaaga aaagaaccag ctgaaggggc aggggagaag 4680
10 gggcggaggt attctcgagg ccattggcg tccttagga ctacggcagg gaagggccct 4740
tgggtctctg gagccggagg tggtcgcct ggtactggga ccccgagct gagcccgcg 4800
15 cctcagccca cctggctgtc tgccgaccgt gtgcggggcg agtttctca acaactctgc 4860
cagcttctgg ccctcaggct gtggaagct tctcccggt gcgagaccac tagcttttc 4920
taagtattac cagccagga ctggctgag gtctgtgtc cccagctg gctcagatg 4980
20 tgggggtgaa tcttgcttc ctctactag ctgtgtgtc tgacaagtca cttatcctg 5040
agcctccatt gcctaactt taaaaggag gtgacaatc tccctacggc tcatggcag 5100
25 cagatgggga gatgaaggga aagttctgt gaccatgagt gaacttaca tgcaagcccc 5160
ggggggatca ctgcagttt tgcctgtc tgcagtgtga cctgttggtg acattgtctt 5220
tgctccaaac cacagctcct ggggcagagg ggaaaattct gccactcaca gctgcctgcc 5280
30 cagcttctg tctgagtgtg ctgggtggca ggaaggcaag tcctactca gctcagtata 5340
gccctctcc ttgtccctg agccttgac ttctcgagg gatgtgtgg ggtgtggcc 5400
35 aggataagaa agggcatttc aagtaccac tgctccaaa caactgtct ggaaatagt 5460
agtaccccat cctgagaggt gagtaagcag aggcgtatg accacctgaa ccaagccctt 5520
gaggatgttt ctctctggt ggaagtttg aacaggagcc tcctcaagtt cattattca 5580
40 ttcatcatt ggttatctt gggaatcga attagaatg aaaatatct ttggcaagca 5640
gaaaataatt tttagacaa tcctttctt ttagtcatga gaaactgagg cccagagaga 5700
45 ggaggtcacc ccaggtgcat tagaactggg ttccagaac tgacactcca ctgcacagag 5760
tactctcca attcattcaa ttttattta gcggaaggca ttctcagat ggtcttgaa 5820
gcattagtag gattcagcg atgatggtg catgagaatt ttattctagg attaggaggt 5880
50 accatgaaca aagatacaga gctgggaaaa ccagaggtgg aagataagga gcacatgtcc 5940
acagttctt ttctttttt ttgagatgg agttcgtc ttgtgcca ggctggagt 6000
55 caatggtgca gtctcagctc actgcaacat ctgtctccg ggtcaagtg gttctctgc 6060
ctcagcctcc caagaagctg ggattacagg tacctgccac cagcccggtc taattttgt 6120
attttagta gagaaggggt ttaccacgt tggcaggct agtcgcaaac tcctgacctc 6180
60

ctcagtggat ccgaggaggt gatcctcccg cctcagcctc ccaaagtgt cgaattacag 6240
 gtgtgagcca ccacgcctgg cctccacagt tcttatcca ccgtctgaaa tgtaaatgt 6300
 5 tacgaaaacc aaaagtttt ttgtgattt attgatggt agcacctgac gtgaactgac 6360
 atgagattat ttttaattta gttgtgtgaa tatgcatatt catatattt gctgcataga 6420
 ttacagtatg cagctccaga ttctccaag cagactctga ttgccatta ctgcctttct 6480
 10 aaaatccaaa caagtctga ggtcaaaac cgtttggcc ctaaggcttt gggtaaaggg 6540
 ggtggactct gttctactct gactggagtc caagatgcat atatacagag atatgggtga 6600
 15 tggggctgca aggtaggttg aggtaggggc caaggaggag catggagttt ggacttgatt 6660
 catgaggctg tggggagcca gtgaaggttc ttaagcaggt atgtctgcct gagagcagtt 6720
 ggagcagaca agagctaaaa accaaacaaa tcacataga tagtggctgc tataattgt 6780
 20 ttgtcccctc caaatctcat gtggaaattt ggtcctcagt gttggaagtg gggcctaata 6840
 ggaggtgttt gggcatggg ggaggaaccc ctgtgaaagg ctggtgccg tccttgat 6900
 25 aatgagtaag ttctccgct atgattccc tgaaggctg attataaaa agagcttggc 6960
 acctccctct ctctctctt gcttctctc ttgcatgtg attgatctc gcacatgtag 7020
 gctcccctc acctctgcc atcagtgaac gcagcttaag gccctacca gaagcagatg 7080
 30 ctggtgcat gcttctgga gagctgcag aatcatgagc tgaataaat cctttcctt 7140
 gtaaattact cacctcagg tattcctta tatagcaaca caaaaggact aagacagtgg 7200
 35 cctgacttt tctctctt taagaagtgt tgccttctc cacttagtca tccttctgc 7260
 ctgcattgt agagcatctg gatgggagat ttatataacc gtcactctg acttcccag 7320
 caggcctatg tcataggtac tgggtctct acaatacagc agaggtatct gaggtccga 7380
 40 gaggttgagt gactgtcga tggctgcaca accagtaaat attggagctg gaattcaggt 7440
 ccacggttc ctggtccaa agcccatgat ttttccctc aattattct gactggggca 7500
 45 tgggggaggg ggtggcctt gggcagggcc accaggagcg accaggccc tagagagctg 7560
 ggtgcaggta cagaggaaaa cctgtgtcg agtgtggcc gtagtcca ttttgcctg 7620
 aatggcacat ttgaaagtgt tatataacca tgaataat aatagttggc ctatatgagt 7680
 50 tcttaattt gcttttggg ccgcatttg taactctt atcatctact atactgtt 7740
 gtgtctctt tgttgaatt tgaagtagg ggtgagataa agtacaccta gggtttctg 7800
 55 ggtttctcc atgtcatcat gttcctcct gcatggggcc aggatccgtg gaggtgcct 7860
 ggcacctacg tgggtgtgt gaaggaggag acccacctc cgcagtcaga ggcactgcc 7920
 cgccgcctgc aggccaggc tgccgcccgg ggatacctc ccaagatct gcatgtctc 7980
 60

catggccttc ttctggcct cctggtgaag atgagtggcg acctgctgga gctggtgagc 8040
caccctttt gggaatggca ctctctgata gggctgggcc actgcatata cactggggac 8100
5 tgtgcttagt aggccattg ctgaaaatca gaaggggaca gcaagtatgt attgagcact 8160
tatcgggtac caagcacagt aactactggc ttctgtata gaattccct taagcctggc 8220
catgccccag tggtagctct atcttcattt gaaagacgag gagactgaag ttcagagggg 8280
10 accacacaga cagctagggg tagagcctgg atcaaacca ttggtctgcc tgccagccat 8340
tcttgtcca atgcatctgc tgcctacgga aacctgtagg gacaaggccc tgggatgttc 8400
15 agtggagcct gagtcatttt ataaaaaagc atgactctag ggtccaaaat tcctttgaag 8460
ctgttgctat ccagagtga gtccttctt taggacaggg tggccctct cctcctgga 8520
tgtcacatct tcggtggagg ggcagaaagg ggactgggta ttctctcac cctggcccta 8580
20 gtgctcaaa tcttaaaaaa acgtttttat ttgtgcttct gcaccacct ctagcccacc 8640
tcgttctcg gcctctaact tgatgagagc gtgtgtcatt ttcacactga ttctccacat 8700
25 ggcaggcggg gcttcttagc ctctgcaga cagtgaggcc ccacggtct gtccaaggtc 8760
acacagcgtg taatgggcag ggtcagagtc tggagtctgg acctgggtct cctagctgca 8820
ctgcactgct gccccatggg ttaatcagct cagcataccg ttgctgaaca gctacctcat 8880
30 accaaggcct gtggcgccat gacagggatt gacagggctc ctgccttga aaccgtagt 8940
ctaagtagag gagactgaca agtcaatgcc ttccatcagt ctgctcaaca cacgtttacc 9000
35 aagtgcctac tgtgtgtgc agaggcgaag atgacacagc tcaggcctt cccttgagct 9060
tacagttcag gaggagagac tgaccagtga ctgccagtac agttgactat gggacaatgt 9120
gctcagcctt ggggagagac gaagaaggta cccgtatagc accagatgac aggcacgagc 9180
40 cccacaggcc agggcagctg ctgagaggag agtaggcca gcagaaggca aacagaaggc 9240
tgcaggcatt tgccatcgag agctggactt caaactgggc atcataccag cctgggttcg 9300
45 agtcctgccc agccccctat ttgctgtcta accctgagca aatcccttca cctcttgag 9360
cctcattcct ctatctgtaa accagttata ataattggaa cattcattta aggactaaat 9420
gaggctgta agcattcagc agatgctagg tacggaaact cgctgaagtg ggggcagggt 9480
50 aagaagcctc tggggatacg aaggcatcca gggactagtt gtggcaggag gctgttacca 9540
cttaggtctg aagggttaagg agagggaata gctttccctc tgcccagttg gagccggtgg 9600
55 catggaggag aggtgcctg tggggaatca cccgaggggt caccgctgcc atgcgcaggg 9660
agtcaggagg tagggaggga gtggggcaga tgacacccat tttttttt tttgagact 9720
ctgttgcca gactggagtg cagtgggtcc atatctgcac ctctgcctcc cgggttcaag 9780
60

ctcactgcaa cctctgcctc ccgggttcaa gcgattctcc tgcctcagcc tcccgagtag 9840
ctgggactac aggtgtgtgc caccatgcct ggctaatttt tgtatttta atagagatgg 9900
5 ggtttacca tgtggccag gctggctcg aactctcgac ctacggtgat cccccacctc 9960
ggcctcccaa agtgcctgga ttacaggcgt gagtcaccgc tccagctgc tgatgcactc 10020
10 ttgtccttct aactcctgct agtgcctccc attggctgag cccaactgga agctttgcaa 10080
gggagctggt gctgcagttt gactgagca ggctggagaa ggctggagaa tagactaggg 10140
gacaaaccga attgccagt gctttatgtc atgatttagg catggagtcc agggcctgag 10200
15 cttactcca tgtcatcct gccagagcc ttggcacagc ctggctcca gacaagatgt 10260
caagttcaga atccttcta aaaggaatcc tctatgccag accgtgttc agggatatgg 10320
gagtgcctgg ctccagcct gatcaaggag cgagaaaact caggctccta gtctgtcctc 10380
20 cggggcacta gcagggacaa ggtgggaggc tgcgggctg ggtgtgggg acaggttga 10440
tcaggaagg ccaggctgtg gctgtgttg ctgtgtcca aatggctta gcagagtccc 10500
25 ccggcctctc tggcttctgc aggccttgaa gttgccccat gtcgactaca tcgaggagga 10560
ctcctctgtc ttgcccaga gcatccctg gaacctggag cggattacc ctccacgga 10620
ccgggcggat gaataccagc ccccggtta gacccccatc tgcctctgc cccacccat 10680
30 ctgagctgaa tccattgtc ctgcctggc ctggcctccc tgcgtgtgt ttccattct 10740
cggggggctt tgggactcag cacctccact gaccccttt ttctgtccc atcccatcc 10800
35 cctgcagccc cactgcctg ccttctgtt gcccacaaa tgcaaaagtc ttgcctaaa 10860
tgaactctt ttctcttt tctctgtt tctttctc accatttga atggcccagc 10920
aggctgact taccttgaa ggagggttca tctgatgtg actctaccta gggccccag 10980
40 gcctctata ctccagctg cctgcagact ggaccagatc cttaatggg atagacacaa 11040
ccctgtctgg gatgcctcg cctacctcc tgtttgtc ctccactgc ctccagctcc 11100
45 gtttgcttc ctgggctcc ctgcctggc cacttgtgt ctccctcta ggccttctt 11160
tccactgtc cctctgcctg gtgtggcctg gctatggaag ggaggagga ggagcgcca 11220
tgaaaaacgg tctgattct agcagggact tgcagggtgc aattcagtc gggaagactc 11280
50 tagatgcacc tggcctgagg agagaatgaa gggttctagt tggactgtg taagttttag 11340
gtgccatgg tgtagggtc ggagctcagc gcagagatga tgcaatgtg tgggtccatg 11400
55 caacatggtg ccaggacgca gagctgggg tgaactcagc ttccacctt taccggttct 11460
cgtgggatct tgggaagcca ctttctcta tgagcttgt cgttctgtc tgtaaatgg 11520
gcacataacc ctgtccctgt cttctcaca ggtgtctgt agactccaat gattgaagg 11580
60

atgtgcagat gcttttgaa gtgaaaagt ggggggctac tgttgactt tgcatacacc 11640
 caaactgtgt gaccttgc atgtctgagt tgctgccatt gcaacagatc agagctggtg 11700
 5 ggctgggtgt ggagaaaggg ttgtgtggg ggacatcctc tggcaagggt ggcagcagca 11760
 gaagtgaggg gcctggtcgg tcattgtgtc tgacccggcc tgggcagcct gtggccaggg 11820
 agaggacagc tcctctgtag gaagagcctg ttctttcca accaggtgag acctctcag 11880
 10 tggagccctg gagccccctg tactccacat cagtgcctca gggacctccc ggagcaggct 11940
 aatatcagag accaagaggg aactggcag aggatcacag agacccagc ccaggcaggg 12000
 15 actgagaaga tctgcccc taagttagt tcctagcact gctgtgaaa attaccacc 12060
 cctcggttgg aacaagtga ttctctgcag tcctggaggc cagaagcctg aatcagtgtc 12120
 ggcaggacca ctttctccc gggggctcca gggagaagct ttcttgct cttccgtgtc 12180
 20 ccaacagcgg cagcacacca atccagcct ctgtcttcac acagcctct ctgtgtctct 12240
 ctctcttca ttgtctata aggacactg tcattggatt tagggccac tggatcctc 12300
 25 aggatgatct catgtgggga acctaacca catctgaag gacctttt ccaataagg 12360
 tcacagccac aggtgtggg ggtaggatg tgagtgtatc tcttggcag cactgttcc 12420
 ctctctccc ttggccaga agcagacgtg gggcccttc tccccatag gatgccatg 12480
 30 gattgcccc ctcccgct ccccgagtg tctgtggag gtggcaggaa tggcaggcag 12540
 ggggtgtgaa cccctctgg agtcatatca agggcttggc tggaggaagt cctctggag 12600
 35 ctgttgggt ggcaggggc aggtggctg ggccagcag cagctcttc attcatggg 12660
 aggccacaag catgggcct agagctggct gccgccctca aaccagacc ctgcactct 12720
 aactgtgtga cctgcatac gtcactacc ctctctgac ttcaggttc tctgaaaag 12780
 40 ggaggtaatg ataacctca ctctggggg ctgttggag ggttaaatca gttattgtg 12840
 tagcatgcat ttctgtca ggtattgagt gagtgctgt gatttagcc ctgcatctt 12900
 45 ctttcttac cattcaataa taacgtttg agcaccact gtgcgccagg caccatatta 12960
 ggtgctggg atacaaatg gaatgaaatg aatgtgtct cttcccca cagtgtatc 13020
 agaagattaa tcatctct aaacaaatgc tactgacac agattagtc tggataggct 13080
 50 gagagctctg aaggagtga ggcagctgc agcctgtga tccagcagaa ggcagaggaa 13140
 aggatctctg gaggaagcgc tttctagcc aagacctac ggggcattat taaccaggca 13200
 55 aaggggacgg tgtcaagca gtggaatgaa cgtggattga agctgtagg caggaggag 13260
 tgtggcctgt gcagaaggga ccgaggctg tgagaccagg agggcctggg tggcctcag 13320
 gtcagatgtg aaaggaagaa cttggccaca gtctgagct ctcaggcgt tggcagggt 13380
 60

gcctggtgag agggaaatgag ctccctgctc tggaggtatg caagcaggac tgggctctca 13440
 cctgccagag gccacagagc ttccagagg ctggaagagg ccactccaag gcctcttgc 13500
 5 ccctgagagt ggtggctctt ctgaggcca cctgccacg ctgtcacagg gaactagcag 13560
 cccctgcctc acccggggggt ttggaagata gagggaggcc taggaagggc cctgtgtctc 13620
 atccgagctg ggcccccttc cagcctctca ctggaaggaa gccaaggat gttcctgtgg 13680
 10 gggcttttac caggcccacc tgcctctgc tggccatgct tgcagcctcc tgaccctgc 13740
 ccagcaggac agtgggctgg tgtgagcggg caggaaccgc ctgcacttag aaggtgtggg 13800
 15 gctgcctccc cgagctcca tctgccgtg gggccacacc ccaggcccag gtaggggacc 13860
 ccacagtggc cacatcatct tgcagcagaa ccaggtaca gctcctggag cagatgggtg 13920
 tccaagcac gggtagggacc agaaaggact ctacctggg ctaactcagc tgcagcctca 13980
 20 gttcctctct cacacacgac gaggaacatg gactggaagc ctgccagca ggcctctgc 14040
 tcgatgtgcg ttgtgtggct tacgtccagg gaggaagca gcctctgtgc tgtcttctag 14100
 25 ataagcctgt attccccggg ctgtctgcca atgtatccag ttgtccgctc agcctggaag 14160
 ctctgaggga aaaccttggg ctgcttctg agcacctgta tcccctgcag ccagcccggg 14220
 gcctctgcta ggagcagact gagcatggct tatgggcctg gcaccatctg gcctctgccc 14280
 30 acctgtctgg cctgtcttg tgtctgccc ttgcacatc catagcccag ctcaatatct 14340
 agtggctcct ctagggtggc gagcactgtt tggctccag atgtcttcag gtcggagctc 14400
 35 acagcgctct cagccacccc ttcccagtgt agcaccgggc acatggtaga tgctattga 14460
 tgagtgaag ctctaacac actcagagag caaggactcc gcctcatccc acagcctggg 14520
 aggagaggca gactgccaag gacctgctca gcatgtaca gaagaaacca aagtggccac 14580
 40 gggactgatc agtggagctt cctgccgaga ctggaggcct tagggcaggg tagacagtgt 14640
 gtgtgcaggc tggggactca cagttcggac tgtgccaga cctactagca tagtgggtgg 14700
 45 gtgggaggat gcgggactgg gggccgacct tgctgaaat tcatgtggga tctcagagca 14760
 gccactgaat tgctctgtag ggggctaaat agtggccccc acagatacac acaccagac 14820
 agagcctgtg agccagacct tatttgaga aaaggcttt gtagatgtaa ttaagcatct 14880
 50 caagatggca tcatctggat tatgcggtgg gctgtaagtc ctgtgatgtg tcttatgag 14940
 agaaaggcag agggagattt gacacacaca ggaggggcca cgtggagaca gaggtggaga 15000
 55 ttggagaaat gtggccacaa gccagggaac accagcagcc accagaagcc ggaagacgtg 15060
 aggcaggggt ctcccagag ccttcgctgc tgagtctggg aattgtgac cgaagccata 15120
 agaagtgggt acacgcctg agcctccac acttgctcac ctgtcctgag atgagaatct 15180
 60

ctactctgca gcataattgg aggatcactg cgggggccac agagggtctg ttcagatggc 15240
acttcagaag actcaggaga ccctggggca ggagcagttt gactgacagc ccagagggct 15300
5 gccctctgat tccacctgag gccctgcttt tcctggctgc aggggttcca gggccaggcc 15360
atttccgctg ggcgaggact ctgctagcag caacctgcct gaagtcttc tttggcctgg 15420
ctgagagttt ctgagacctg cgctggagcg gaggtgcttc ctctctgct tcctttcttc 15480
10 ctctctccct tcctcatcca gcaggctgga cctgcctggc atctgtgagc tctccctact 15540
ttctctata ccctaacctt tgtctgcat gggcgactcc cccagtgagt ctctgcagc 15600
15 tttacccca gtgctgctt ctggagaat ccaaactgat ccagttaggg atgataaagt 15660
gtagggtagg cgctcgggta ctgtttctc tgaggttggt actcgtgtga ggcagaagca 15720
gtccccgtga gccctcctgg tatctgtgg agtgagaaac gcttggaact ggagccagga 15780
20 ggccagaca tacatcctgt ccgagctgca gcttctgtc tctaaatga gccggccagc 15840
gcagggtggc agacatcact gttattctcc ttgagctt taaatctgt tgtcttctt 15900
25 gcagactcgg tgagctgtga aaggctataa taggggcttt atttacact ttgatactat 15960
ttttgaaca ttcatattat tgtagatat tgatattcat atgaaggagc aggatgactt 16020
gggtcctct tggcagtagc attgccagct gatggccttg gacagttacc tgccctctct 16080
30 aggcctccct ttcctgtct atgaaataca ttatagaata ggatgtagt tgtgaggatt 16140
tttgagggt taaacgagt aatatattta aggcgcttc accagtgcct gggatgtgct 16200
35 ctgtagttc tgtgtgttaa ctataagggt gactttatgc tcattccctc ctctcccaca 16260
aatgtgcct tggaagacg gaggcagcct ggtggagggt tatctcctag acaccagcat 16320
acagagtac caccgggaaa tcgagggcag ggtcatggc accgacttcg agaatgtgcc 16380
40 cgaggaggac gggacccgct tccacagaca ggtaagcac gccgtctgat gggagggctg 16440
cctctgcca tatccccatc ctggagggtg gtggggactg ccacccaga gcgttcagc 16500
45 tgtactctg ggttgaccc ccccgagctg tactgtccc ctccctgcca tcagttgtg 16560
gaagggcgt catccatcca gccacctgct gatttgtat aggggtgagg gggggtctt 16620
ctcatgtgt ccttgttgc gtcgagcagg ccagcaagtg tgacagtcac ggcaccacc 16680
50 tggcaggggt ggtcagcggc cggtatgccg gcgtggccaa gggtgccagc atgcgcagcc 16740
tgcgctgct caactgcaa ggaagggca cggtagcgg caccctata ggtaagtgt 16800
55 ggcccagac gctggtctct ctccatctgg acctggcctg ggaggtggct tgggtgggc 16860
ccaggagag ctaatgtct ctaaccaaga atgtgtggc agcctctgcc gcagagccag 16920
agaaccagag tgccaaggct ggcagggctc ccagtggcca cgagtgcaga tgaagaaacc 16980
60

caggcccaaa gagggatcatg caggtagccc agggagtcca gccttgaccc tgggtcaatg 17040
acctttccac agttccacac tgctcccctt taaaatccg gtgatgtctt tatgtctttt 17100
5 gttatgttat cttaaatgtg gagggactcg aggtgatcta agcaaacttt ttctatcttc 17160
tgcttgcata cctctgagac caggggactc actcacttgc atgactgggc cctgcaggtc 17220
acactggcca ggcagatgtg gtggaggaac tggcagagga ctttttctag actgtgacta 17280
10 cattagtc acccagcggc cccctatga agtcagttg agaactagga ctctgggggc 17340
cgggtgacag agaagaggga gggttcttc cctactgac ttccttctgt ggccagacat 17400
15 tgagcaaggc ctctgtacag catgtctgg ggctggcctt gccgtagctg ctaaatagtt 17460
gacgaaacca gtccagagag gggagggtgac tgccagggtc gcacagctca agctggggaa 17520
ctcgtggga aaactgtcag ctctgggcag cagcttgact tccactgtaa gcccagccc 17580
20 ccagggtcaa acactggctc tgggtctggc agaggcagcc cactagcctg ttcaaaggc 17640
tgagaaggcc caggagtctg ccctgtgctc caccagtct gccctgagac ttctacag 17700
25 agtacagggt ttgatgttca gtttaaagg caagaatcaa taacctctg cccatcagg 17760
tgaccccttg tgctgtccc accccttat tgactgacct cggctcagtc aggtcagttc 17820
ctgaaggta gtgtgtggag gggaggctgt tcttcccag aaaggccttc cccaggcctg 17880
30 gtgctctggc ctctggagga ctctggag aagtccttc ttgggggtcc cagtcagttg 17940
atgggaagcc ctattgcat gacctggcac ggggcagggg ctcaacagtc actattgct 18000
35 tccttgccac tgccatttc tcctctgtaa gcaggtgatt gtgtgtccag tctgagcaca 18060
gagataagca cacagcaggt gcttaataac tagcagctgt aggctgggcg cggtggtca 18120
tgctgtaat ccagcactt tgggaggccg aggtgggcag atcacctgag gtcaggagtt 18180
40 cgagaccagc ctgttcaaca tggtgaaacc ccgtcttac taaaaataca aaaattagcc 18240
aggcatgggt gtgggtgtct gtatccagc tacttgggag gctaaggcag gagaatcgt 18300
45 tgaaccagg aggtggaggt tgcagtgagc tgagatcgt cactgcaat ccagcctgag 18360
tgatagagcg agattccatc taaaaataa ataagtaaat aactagcagc tgtaaatgtg 18420
gctgtgttc ttacctcca cactcagtc cactccact cctccctccg tgggtgagg 18480
50 ggctcacta gctgtctct agggaggagca tggctgtgag attccagctc catcctggc 18540
cacggctct ggagacatct tagaggccag gatccagaag gctccacac ctcatctgac 18600
55 aggggagaag ctgtcagttc caggtccct tgcacatcag ggccagagct gcgttaggcc 18660
tccagtctcc aggcactgg gccagagctc acaggctggc agagggttag aactgttact 18720
gggtgctggg tgcagtggct cagcctgta atcttagcac ttgggaggg caaggcggga 18780
60

ggatcatgag gtcaggacat cgagaccatc ctgctaaca cgggaagcc ccgtctctac 18840
 taaaactaca aaaaattagc cgggcgtggt ggcaggcgcc ttagtccca gctactcagg 18900
 5 aggctgaggc aggagaatgg cgtgaacccg ggaggcggag ctgcagtga gccgagattg 18960
 cgccactgca ctccagcctg ggcaatagag cgagactccg tctggaaaga aaaaaaaaaa 19020
 aaagagctgt tactgttgac agtagcatga gtagacat ggctgcacc aaaatggggg 19080
 10 agtggagtgc cactgaggcc agaaggaacc acaccctcaa ggtgggggag ttatgtatg 19140
 gggggtccta ggcattgagt ctttaattc ttagacaat cctgggagca actgtccctg 19200
 15 ttacacagag ggcggggcca cacagctggt gattgggcag ccaagactct gttcaagttt 19260
 gtgtgggtcc aacacttgcg gccacggtgg aggggcattc gagccaggcc tcagagagtg 19320
 gcgggggaag ttgggtgggg aagtgtgcc ttctattcc tctaggctc atcctcttg 19380
 20 tgcctctctt tcattgaaag ggataataag gttatttga ggtccctcg agttcgtata 19440
 ttacagcgt tagacagagc caggcacaga gaagggccc ggttggtga gtttgattgc 19500
 25 tgggtgaatt gctaataatc tccagttgt attgtcaag gttctgaga gaagcagaac 19560
 cagtaggatg tatatttaa gatttcaag ctcatgtgac cgtgcgggct ggcaagtctg 19620
 aaatccgcag ggcaggccag gcaggctggc aattcctgca gaattgatg ttgcaatact 19680
 30 gagtcctaag gcagtcctgg ggcagaatc ctctccctc gggaggcctc agtctgttct 19740
 cttaggcct tcaactgatt aaatgaggcc tgcccaagtt atagagagta acctgcctta 19800
 35 ctccgtctc tgatttaaatt gtagtcaca tctaaaaaat atttcgcag cagcatttcc 19860
 actggctttt gaccaaact caggccacaa agttgatccc caaaattaac catcactctg 19920
 tgcctgtaag ggaggggctg ggaaagggga gcaggctcc ccaaggggtg acctggctt 19980
 40 tgttctccc aggcctggag ttattcgga aaagccagct ggtccagcct gtggggccac 20040
 tgggtgtgct gctgcccctg gcgggtgggt acagccgct cctcaacgcc gcctgccagc 20100
 45 gcctggcgag ggctggggtc gtgctgtgca ccgtgccgg caactccgg gacgatgcct 20160
 gcctctactc ccagcctca gctcccgagg taggtgtggt ggctgtgccc ccaaggcgcg 20220
 ggtagggggc ggagggcgga gggcgagggt agggcgggcg ggcaggcggt ctctgttg 20280
 50 cacgtgggct tctgtggca cgttctgga ggccgaaccc ttctggctt ggaaggagtc 20340
 gtcagagacc cccgcatgc gggaggctgg ggaggaagg gtcgaaacc tccatcatcg 20400
 55 cagagtctga atagcagtgg ccccgccatg cggccagta gcggcgcta cgtagccacg 20460
 cccccacacc ccgtcctggc cactctccct cctgaaggtc ttctgttacc cggccctcc 20520
 ccatctcat cccaggccc tgcgtctct gcccaatact cttgggcct cctgttgc 20580
 60

cagctctctc cgcggtccca tgactgacaa cttgagcaag gctaattgta atgggagcgg 20640
 ttgagggtc agacctctca cccgaggaac atccacagag tgtgccgcat gcccggtgca 20700
 5 gtgtggctgc ggggacacag acacggagcc tcggccctga ggagctgggg ggcagtgacc 20760
 gtccctctc tgaccacca ctctccagt gtcaggacac tgcgggtatc taggggaagg 20820
 aatctgttc cactcaagt ctggaactc aagtctgtgt gtgtgcgtgc gcgcgcgcgc 20880
 10 gttgggggtg ggggttgag agcagatgcg tacctgacag cggtaaccta ggtccccct 20940
 ggctatcaa ggctccctg gcggccgaat ttaaaggcat caagcaaaca aagccaaca 21000
 15 catctctcc ttgtctctc agttcccc cgtggcactt agaaccactt gataaccga 21060
 atagtttct atctcccca ctaggatgta aactccacag gggcattggg aatgtgcct 21120
 ggctatggtg gggacagagg ggagcaccag ggcggggcag ggtgccaga gttctgcctg 21180
 20 ggcagtgaga tttcttag gaggggacat ttgagtggga ccaaacagg tgtatagcag 21240
 ttgtccagcc cagctggaa ggctgagtc tgcctctga accctctct tgggtcctt 21300
 25 tctctgccac ccacctctc accttccag gtcacacag ttggggccac caatgccaa 21360
 gaccagccgg tgacctggg gactttggg accaacttg gccgtgtgt ggacctttt 21420
 gcccagggg aggacatcat tggtcctcc agcgactga gcacctgtt tgtgtcacag 21480
 30 agtgggacat cacaggctgc tgcccacgtg gctggaagt caccaccca ctgcctcggc 21540
 caccgtgatg ctaacagccc cttggcagt cagggctgt gccgggacct ccagtccag 21600
 35 gctctgtga gggggaccag agatgaagta ggctgatgg tgcctcaag gacactcagt 21660
 ctgataggg aggcgagtgc acagaggaaa cagaggta gggctgtatt agaggagcc 21720
 cagaggagg acctgcccag cccgagggc agagaaggca tctggagga gggacattg 21780
 40 atcgggagct tgatgatga ataggagtc acctggcca taagacagca actaccaagg 21840
 cttagagggtg tgagaggagg ctgtcttacc tcactgagta aggactgcag gcggcttacc 21900
 45 ttcgagaaga gagcttagt tctgtgtga cgtgtgttg tgtgtatgt tgtgcgtgtg 21960
 tgcactggca ggagtcctt gctggggcag gagggccggg ccacaccat cttcaccat 22020
 tcacctctc accaggcatt gcagcatga tctgtctgc cgagccggag ctcacctgg 22080
 50 ccgagttgag gcagagactg atccactct ctgcaaaga tgtatcaat gaggcctgt 22140
 tccctgagga ccagcgggta ctgacccca acctggtggc gcacctgcc cccagcacc 22200
 55 atggggcagg taagcaggat ggcagggtg gcaagtccag gctggggctt gggaggctg 22260
 tgtgacctg acagtctct cttctccct tctctgtga aggaggatga cgccacctta 22320
 aataggatta aatgagaatg gggctctga agggctgtgc aatatttca taacgtgtt 22380
 60

ttatagagac agttgagtat gttctttaag ccctcctctc tctaccatg aactaaagat 22440

ttctgtggag gtccctcac tcccagcacc ccctctcat cccaggccct tttgcagg 22500

5 tggcagctgt tttgcaggac tgtatggtca gcacactcgg ggcctacacg gatggccaca 22560

gccgtcgccc gctgcgcccc agatgaggag ctgctgagct gctccagttt ctccaggagt 22620

10 gggaagcggc ggggcgagcg catggagggt actgtacccc tcttctgtgt gtgtgtgtgt 22680

gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtca gtgtgggcc ctccaggacc 22740

cccagcaagc ccctccatcc tccagactcc agctctctg taagcttaca gggctggcca 22800

15 gaccaggagt ggggcactcc tcacttcacg cggctggggg ctgctggaga gagccacagc 22860

gggaaggggt tcttagaggc tgcaggacag tgctggatgg atttcaatg ctacactggg 22920

20 tgtgagcgtg cggcagggcc gctgaggggt cagcgatctg ctactctgga ctacagccatc 22980

tctaggcccc tctactcag gtgtccatg gttctgggag ctgagaaatc tcaaaccagc 23040

aaaaaagtgg aattgatgtt gatgtacag gatagtgcac agatgccatc tggttgcagc 23100

25 attttggtgg aagggcagtg cccagctagg agagtgagga ggggcaggca tttctggctt 23160

gaggagatgg ggtcttaatg ctctgtgag aggcagagtg ggtggagtgg agctggctgg 23220

30 atccttgctt tggcctcctg gatttctctc tatctccatt ttgaaaccac tctgtgtttg 23280

gaagaacttt tgagtattca gagctgcccc ctggcagaac agtcttcctt gggcaggagt 23340

gagctcctg tccccagaag gctgggtctg gctggcccct ggcagggaca ctgatgaggg 23400

35 tgcttgagtt gatcctgtct agtcccttc tgtgtttca aagccattc taaagcagat 23460

tccatttcc gtcttgact ctaaggccca agggggcaag ctggtctgcc gggcccacaa 23520

40 cgctttggg ggtgaggggt tctacgccat tgccagggtc tgctgtctac cccaggccaa 23580

ctgcagcgtc cacacagctc caccagctga ggccagcatg gggacccgtg tccactgcca 23640

ccaacagggc cacgtctca caggtaggag gctgggctg cctgggggtg aggaggggtc 23700

45 tctttctct tatgcacca ctgcccgga ggcttggtcc tcacaagtgt gatccatgag 23760

actcaagcct gacttcagt tccatactct ggttctgcca ctccatgcc cttgagcct 23820

50 gggcagggtga ccttactct cctcatctca gttctctct ccataagagg gaaaaaggta 23880

ttacctgcct cattgtgtg caaggagatg ggcagcatct agggcactgg cctggagtat 23940

cgcagggtgt ttgcctaagg tggtcagtc caggagaggc agctccagag agaggccccc 24000

55 ggctggggct gaaaggagg cagacctcg tttgaattc accctgccgc tctatagctg 24060

tgtgacttg gcaaattact taacatctct gtataggaa atgatgagt ctaagcactt 24120

60 agcttagtgc cgggacaata taaattctag ctatcggtac tattgtttc atcaccggtt 24180

gctttaaata ccagcctctg gtataggcaa ctattgacgg gctaccctgt gtcgaaaaca 24240

tgcccaggca ggtagcagga agtcacagat ggggacctct tggggcatca agggatgggtg 24300

5 ccctgaggct gagctgttct ggttgggtgg agcatgagag gtctgggaag acagtgggac 24360

tccagcctgg aataagaggc tcagagttga ttctcgtctg agcacgtcca gggaaccac 24420

10 tgagggtttg ggaacaggag agtgaggggtg agaacctggt tctgggcaca gcaggctggc 24480

atgtaggatg gatgttcagg aaagatgagc atagtcaggt ggctgggtgcc ctgtccagg 24540

ggagaggctc cgtcaggttc aggggtcctg gcttggaggg aagtccgcca tgctctaatac 24600

15 acgctcccct ttggaagtgc tcagccgatg agtcacagg cacatgtcag ttgaagtca 24660

tggaatctga ctccatgaag cgcacctcaa agagcaccat ttgcagcta agggaactgc 24720

aggctggaca tgctgagtgg ctgccccgag cccttcagc taggacatag agaatgctag 24780

20 taaccacaac cctaccatgt tcagagcaca tgccaggctc catgctgggg ctctgcacgt 24840

gtcatcttca cagtgtccct gtgagtaggt gtggtttctc ttccatctt acaaatgagt 24900

25 aaacagagcc tcagttagc taagtaacca ctatttagg ttcttagcc aatgggtgtg 24960

tctgactcct aagcccatgg agggcattct gaggtggttc agacagacct cggttacct 25020

ttgaacttct gcctgtctgc tgcataggga ggggctgggg ggagtttag catctcaggc 25080

30 catagagccc ctgcctcact gtctccatct ctgggtggaa agatggtgtt ttccctgaga 25140

aactaaggct cagagagggt gaatggctct cccaaggta cacagctgtt cagctgcaga 25200

35 gttgagaaca caggagtctt ggtgtcagg ccagcatctc ttttttctt tgagttgtt 25260

ctaggtttcc tagctcttc ctacagctt aaagagagag ggtctgatgg ggtggggcac 25320

tggagacgga gcatccagc attcacatc tgagctgggt ttctctgcc ccaggctgca 25380

40 gctccactg ggaggtggag gaccttgga ccacaagcc gcctgtctg agggcacgag 25440

gtcagcccaa ccagtgcgtg ggccacagg aggcagcat ccagcttcc tgctgccatg 25500

45 cccaggtct ggaatgcaaa gtcaaggagc atggaatccc ggcccctcag gacaggtga 25560

agaggcccgt gaggccgggt ggtgggggtg ctgcgtgtct ctctgcaca gctttctgt 25620

gtcagttgt gccaccacca taccgcatg catcagggtg gcggttgcc aggtagatgc 25680

50 tgtgggcagc ttccgccatt gtgtggacag catgtatatg tctctctgtg tggctgggtc 25740

tgttttctt ttgtccaga tcagtaagggt ttgtacctg ggtacccac tccactgga 25800

55 gtagaatgtg cataaatatg gcataaagaa atgcaatatg catgcattta ttgattgatc 25860

tatttttct tgagatgggg tctgtctgt ttgccaggc tggctcaaa ttctgggt 25920

caagcaatcc tctggtctca gcctcccaa gtgtgggat tataggcatg agccgctgca 25980

60

cctggcctct ctgatctatt taacaaacct gctgggaggg tctcagggtc aggagcagca 26040

ctgggctctg aggacacaga gctcactcag ccgtgacca gaggggggtgc ctgagctgca 26100

5 tgctgaaggt tgtagcatg accagcaagg caagaaaagg ccctgccgag attagcaagg 26160

catgtgcaa gccctggaat gtgacagccg ggccttctag aaacctgagt gtataactct 26220

cctaaaagc cagtaggagc tctcaaaag gcagccctaa ggagtccact cttaaatgaa 26280

10 ctgagagtca gttttaaagt gcaagtctgt gttgattctg gtctggatgg tgcattcctc 26340

gagagcaaaa gacagtcttg gtcttggatc cacttgcctt gggtacactg agggctgcta 26400

15 ggttccaggt gctcttctg gcactgggga gggatacagg cccaagagac atgctgttct 26460

ccctcctgga gcatctattt tagtggagga agacagaaaa caaaccatta atatagagta 26520

ctgaaaagat gcgatggaga aaactatagc aaggaaggga atgggggtggg agagaggtca 26580

20 ggagaggtct cgctgacaag gtggacgaaa caggccatga ggcagagaac atgtccagg 26640

caaagcaaag gccccaggt ggggatgtgc agggagtacc aggaaccag agaggtggga 26700

25 atagttaga gatggggggg gcctcagagg ggacagggcc aagtcagggt agacctgagg 26760

gtcacagtca gcagtgagct ggggccatgc aggggtctgg cctcagagga gtgtggtctg 26820

gcctggatct gaacctctca ctgtggccta gctgctgagc tgagaagaga tgacaaggac 26880

30 ctgggcaga agcagggaga ctggagggag gcggtggagg gtccaggcgt tggggcgggg 26940

ctcaggctgg agtctgaagg gagcctgcag gcctggtggg tggatgtggg tgggagaggg 27000

35 ggaggatggc accaaggctc gggcccctgg acagatggag ttgccattaa gtgggatggg 27060

gcaggctatg gggccatcag tttagaggg atgagtttg cactggcatg gtaggcatct 27120

gtctatctcc acggccctca aaccaggcat gaagcaggag ctacagtgtt tggtagcca 27180

40 tggtagcaga ccgcctgggt gggaggtgag gggtaggaga tacacggtg tgtccaaat 27240

gggctctgag ccagcgaggg ccgtctgcac ttggcctca cagaaggatg tcggagggag 27300

45 aaatgaagtg tgggtggggg tcccgggcca cgctagacat gtgcttctt ttctcgggc 27360

tctggcaggt gaccgtggcc tgcgaggagg gctggaccct gactggctgc agtgcctcc 27420

ctgggacctc ccacgtctg ggggcctacg ccgtagacaa cacgtgtgta gtcaggagcc 27480

50 gggacgtcag cactacaggc agcaccagcg aaggggccgt gacagccgtt gccatctgct 27540

gccggagccg gcacctggcg caggcctccc aggagctcca gtgacagccc catcccagga 27600

55 tgggtgtctg gggagggta agggctgggg ctgagcttta aaatggttc gactgtccc 27660

tctctagcc ctccatggcc tggcacgagg gtaggggat gcttccgct ttccggggct 27720

gctggcctgg cccttgagtg gggcagcctc ctgcctgga actcactcac tctgggtgcc 27780

60

tcctccccag gtggaggtgc caggaagctc cctccctcac tgtggggcat ttcaccattc 27840
 aaacaggtcg agctgtgctc ggggtgctcc agctgctccc aatgtgccga tgtccgtggg 27900
 5 cagaatgact ttattgagc tctgttccg tgccaggcat tcaatcctca ggtctccacc 27960
 aaggaggcag gattcttccc atggataggg gagggggcgg taggggctgc agggacaaac 28020
 atcgttgggg ggtgagtgtg aaaggtgctg atggccctca tctccagcta actgtggaga 28080
 10 agccccctggg ggctccctga ttaatggagg cttagcttcc tgcatggcat ctagccagag 28140
 gctggagaca ggtgcgcccc tgggtgtcac aggctgtgcc ttggttctct gagccacctt 28200
 15 tactctgctc tatgccaggc tgtgctagca acacccaaag gtggcctgcg gggagccatc 28260
 acctaggact gactcggcag tgtgcagtgg tgcatgcact gtctcagcca acccgctcca 28320
 ctacccggca gggtagacat tcgcaccctc acttcacaga ggaagaaacc tggaaccaga 28380
 20 gggggcgtgc ctgccaagct cacacagcag gaactgagcc agaaacgcag attgggctgg 28440
 ctctgaagcc aagcctcttc ttacttcacc cggtgggct cctcatttt acgggtaaca 28500
 25 gtgaggctgg gaaggggaac acagaccagg aagctcgggt agtgatggca gaacgatgcc 28560
 tgcaggcatg gaacttttc cgttatcacc caggcctgat tctctggcct ggcggagatg 28620
 ctctaaaggc atggtcgggg gagagggcca acaactgtcc ctcttgagc accagcccca 28680
 30 cccaagcaag cagacattta tctttgggt ctgtcctctc tgttgcttt ttacagccaa 28740
 cttttctaga cctgttttc tttgtaact tgaagatatt tattctgggt ttgtagcat 28800
 35 ttttattaat atggtgactt ttaaaataa aaacaaacaa acgtgtcct aactcttga 28860
 tagacttgac tgcctagggg gatgcctgc ttactaggg aactgggtaa gttgttgaa 28920
 tagttgagta agccaagtat ttgatgagta cttttatctt gagtacaagt attgggcaag 28980
 40 tactgggtgat gtgaacttac tcctgtgcc tctcctagga atgaaatgaa tgtcttctg 29040
 cagctccctc gaccacctg acagtcaaag tgctcctcc ttggtgacag gtgcctaca 29100
 45 gcactctaga tgctctgttg tctgacctc ccaatgccct ttctattctt ttctcccag 29160
 tacttggcac acagcctggc ccgagtattt acggaataag ttacagtgcc agatgcttct 29220
 gtaatgagcc agtgctaagt ccatggcttt ttcatgatt taaaattcag aacagtctca 29280
 50 gattgggtgc aatggctcac acctgtaac tcagtacttt gggaggctga ggcaggagga 29340
 ttgcttgtgt ttaggaattc aagacctgg gcaacagtga gacccgtct ctataaaaaa 29400
 55 atttaaaaga ttagcgaggt gtggtagcac atgctgtgg tcccggtac tcaggaggct 29460
 gatatgggag gcttgctga gctgggaggc tgagggtgca gtgagctgta attacatcat 29520
 cactgcactg cagcctgggt tacagagtgc ataagatcc cattcaatgt gggacctcca 29580
 60

ggccctccac tctaaggctg gtgaatatag ctgtcttaag caagttctct ctctctctag 29640
acagcccatg tcataaggaa tctcaggcaa aattcctccc agattacatt ttctgacaat 29700
5 tcaagtgtcat atatggaaag cattcaagag ttgacagatg gcaatggctt gaacacccaa 29760
ctgtgttata tctgcccgtt ggaacctagg cctgtggtgc aacctagac tctctctct 29820
tccctccac agaatcaagt atcagctggt tagagatcca caccctgaca gctctgtgat 29880
10 gttggaacaa ctgtgttctt gcagaggggt agcaggtggt caccagggat cggggaggaa 29940
ggggtgtggc ttgcaggaag gcgaaaatct ggactagcaa atagggaagg ggacctatgt 30000
15 gagcaacgct ggccactagg aatgagactg agacctgtgg gatctagcaa gaagcccagt 30060
gtgaccagcg acacgatcta tgctggggac cacttgggag agccaaaagc ttgtgtggag 30120
atgaatggag accatcaacc taagttcagc atctctctct aagctttgca gatgaatcct 30180
20 gaaatggta gccctccag agaaaagaac agcaacaggc tcagaggacc cacagtcccc 30240
tttattagt taaagtacta agaggaatca acagcattta gcaccaggca caggctcgtg 30300
25 ttccccgcc cactacggct gtgttctgat atatgaagaa tggcggcaag actccaactc 30360
tgttttgaa aaatttatt tatactctta gaagctaaga actttgccac acatgaacca 30420
aattagaat taaggttctt cctagtgtta tctacttctt ttgaaattt tataaacaag 30480
30 attttataca caagaggtag cagaggaaaa ttccagtctg ctgtttccaa gtcagaagg 30540
taactgcaca cactcgtat ttagcaggga aggtggggca ggacagggtg agtctgatga 30600
35 tacggcactc tagttctaa aactgactgt agttgtcagt gaccgtgtga ggactccagg 30660
agaagtcgtg gtgagatgcc cgctgggatg ctgtttctt ttcccaggat gccttcaacg 30720
ggcagaatcg gccatcttaa gatcggcctc actaagggag cttcttgaga acacacagca 30780
40 ttattgagtt aattgtgcaa ttctgtctt gtttcagac cttttgaaa ggtttataaa 30840
aacatctta tccaaaaaat tggcagtaaa aatgacaact ctccaaggt aagcctgtca 30900
45 taactgtcac tgtgtacta cattaaaaaa agtcacagc aggttcattg actgtagctg 30960
tcagcaatca agtgggtacc agcaaagtga aaacgatggt cattgcagca acaatataag 31020
caacatgac tgaagcgtat aatatacac gtggacgac ctgatgaagc ttacagtga 31080
50 ggacggcagg tgctaggggt gcggaaggcg tgtttccat aggaaataag gggactagaa 31140
gtggcaattt cactcctgat ttgggctcc tgagagtga gtcgccagcg atgatatccc 31200
55 agtgtggatc atgccagca ttcaaggct atgtcccaca caatctctg gtgaggatgt 31260
gggaggagag aaggtgagaa tagggtaggg gaaacagtag gacaggaagt attcacgtac 31320
tcaaaaccaa tggtagaaca tcacattca aactgcaaga ccattggaac cgtctgaagt 31380
60

ttgccactcg cctctgtccg ttctctaag ggtacagttc tgctcttaag tgctggccct 31440

tccatcttct cagtgtgttt gacaaaggcc actgccaacc tccagcaagt cacagaataa 31500

5 caatgaagtc tgacagcaca gaaaccctca ctgccagaga atgaaaagac tgggcatgg 31560

cgagagcaca gtaatgagat gccatctgcc tggccacatg cccacacaat gccacagcag 31620

ccagacaggc acttcagggc tggctgcgcc tctgtgactt ggcaaacttg acagtgaaaa 31680

10 cctggcactt cctaaggctc ctagttctg tgcattgtga gatgaaaata aggcaggacc 31740

tgtaactaaa ggcaaaacag ggccgaaaat gtgagcaatt caaaatacaa aatgtacaaa 31800

15 atatatatga aatatgtggg tgtaaacctc tccccacac cataaaaggg agctgggata 31860

aatgagtga tgggtgctata ctttgaaaat acgactaaat ggatgggtat tcaattgctt 31920

tatatattt tctgggaaaa taaatcttaa accttgactg acttttcagt gtttaattagt 31980

20 catgttgagg agaaacaaat 32000

<210> 3

25 <211> 20

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

30 <223> Синтетичний олігонуклеотид

<400> 3

gtcacacttg ctggcctgtc 20

35 <210> 4

<211> 16

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

40 <220>

<223> Синтетичний олігонуклеотид

<400> 4

45 tctgccgtcc ttccca 16

<210> 5

<211> 16

50 <212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Синтетичний олігонуклеотид

55 <400> 5

agcatctgcc gtcctt 16

60 <210> 6

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 6	
10	tgtcaagcac cacagc	16
	<210> 7	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 7	
	tgacttgtca agcacc	16
	<210> 8	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 8	
	ataagtgact tgtcaa	16
35	<210> 9	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 9	
45	gcattgtaag ttact	16
	<210> 10	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 10	
	gcttgcatg taagtt	16
60	<210> 11	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 11	
10	ggttttccca gctctg	16
	<210> 12	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 12	
	ctctggtttt cccagc	16
	<210> 13	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 13	
	ccacctctgg tttcc	16
35	<210> 14	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 14	
45	gtctgctcca actgct	16
	<210> 15	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 15	
	ctctgtctg ctccaa	16
60	<210> 16	

	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
5	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 16		
10	tttagctctt gtctgc	16	
	<210> 17		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
15	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
20	<400> 17		
	gcaagtcctt gctaga	16	
	<210> 18		
25	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 18		
	cacctgcaag tccttg	16	
35	<210> 19		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
40	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 19		
45	attgccacct gcaagt	16	
	<210> 20		
	<211> 16		
50	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
55	<400> 20		
	tcattctctc ctcagg	16	
60	<210> 21		

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 21	
10	tggacccacc acattg	16
	<210> 22	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 22	
	tgcatggacc caccac	16
	<210> 23	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 23	
	catgttgcac ggaccc	16
35	<210> 24	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 24	
45	acagtagccc cccaac	16
	<210> 25	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 25	
	tcacacagta gccccc	16
60	<210> 26	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 26	
10	aaagtcacac agtagc	16
	<210> 27	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 27	
	ggtcacacag ttggg	16
	<210> 28	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 28	
	acatatgcaa ggtcac	16
35	<210> 29	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 29	
45	actcagacat atgcaa	16
	<210> 30	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 30	
	agtgccctc ttggc	16
60	<210> 31	

	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
5	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 31		
10	tgccagtgtc cctctt	16	
	<210> 32		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
15	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
20	<400> 32		
	tgatcctctg ccagtg	16	
	<210> 33		
25	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 33		
	tctgtgatcc tctgcc	16	
35	<210> 34		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
40	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 34		
45	ggtctctgtg atcctc	16	
	<210> 35		
	<211> 16		
50	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
55	<400> 35		
	agctctaggg cccatg	16	
60	<210> 36		

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 36	
10	agccagctct agggcc	16
	<210> 37	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 37	
	gtgggtgctc aaaacg	16
	<210> 38	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 38	
	aataatgccc ccgtag	16
35	<210> 39	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 39	
45	ctgggtaata atgccc	16
	<210> 40	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 40	
	ctggatacat tggcag	16
60	<210> 41	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 41	
10	ctctgagtgt gtagg	16
	<210> 42	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 42	
	tgctctctga gtgtgt	16
	<210> 43	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 43	
	gcatgctgag caggtc	16
35	<210> 44	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 44	
45	tgtagcatgc tgagca	16
	<210> 45	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 45	
	attcagtggc tgctct	16
60	<210> 46	

	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
5	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 46		
10	gagcaattca gtggct	16	
	<210> 47		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
15	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
20	<400> 47		
	tcctcgggca cattct	16	
	<210> 48		
25	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 48		
	ttggccacgc cggcat	16	
35	<210> 49		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
40	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 49		
45	atttagcagc tacggc	16	
	<210> 50		
	<211> 16		
50	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
55	<400> 50		
	caactattta gcagct	16	
60	<210> 51		

	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
5	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 51		
10	aggttaccgc tgtcag	16	
	<210> 52		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
15	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
20	<400> 52		
	gacctaggtt accgct	16	
	<210> 53		
25	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 53		
	ccactctgtg acасаа	16	
35	<210> 54		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
40	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 54		
45	atgtcccact ctgtga	16	
	<210> 55		
	<211> 16		
50	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
55	<400> 55		
	ctcgaaggta agccgc	16	
60	<210> 56		

	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
5	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 56		
10	cagcactgtc ctgcag	16	
	<210> 57		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
15	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
20	<400> 57		
	ttttgctgg ttgag	16	
	<210> 58		
25	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 58		
	cacttttttg ctggtt	16	
35	<210> 59		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
40	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 59		
45	aattccactt tttgc	16	
	<210> 60		
	<211> 16		
50	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
55	<400> 60		
	atctgtgcac taccct	16	
60	<210> 61		

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 61	
10	tggcatctgt gcacta	16
	<210> 62	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 62	
	tctcacacga gcatta	16
	<210> 63	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 63	
	ctgcctctca cacgag	16
35	<210> 64	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 64	
45	tcttatggag gagga	16
	<210> 65	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 65	
	tgttttcgac acaggg	16
60	<210> 66	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 66	
10	ggcatgtttt cgacac	16
	<210> 67	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 67	
	catcttttca gtactc	16
	<210> 68	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 68	
	atcgcatctt ttcagt	16
35	<210> 69	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 69	
45	ctgtcactgg agctcc	16
	<210> 70	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 70	
	gtcggaaacca ttttaa	16
60	<210> 71	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 71	
10	ggacaagtcg gaacca	16
	<210> 72	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 72	
	agagggacaa gtcgga	16
	<210> 73	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 73	
	atctccgcca ggccag	16
35	<210> 74	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 74	
45	aagcatctcc gccagg	16
	<210> 75	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 75	
	cttagaagca tctccg	16
60	<210> 76	

	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
5	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 76		
10	ccatgcctta gaagca	16	
	<210> 77		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
15	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
20	<400> 77		
	tgtctgcttg ctggg	16	
	<210> 78		
25	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 78		
	gataaatgct tgcttg	16	
35	<210> 79		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
40	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 79		
45	gtctagaaaa gttggc	16	
	<210> 80		
	<211> 16		
50	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
55	<400> 80		
	acaggcttag aaaagt	16	
60	<210> 81		

	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
5	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 81		
10	aaaagcaaaa caggtc	16	
	<210> 82		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
15	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
20	<400> 82		
	atctgccgtc cttccc	16	
	<210> 83		
25	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 83		
	cagcatctgc cgtcct	16	
35	<210> 84		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
40	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 84		
45	cttgtcaagc accaca	16	
	<210> 85		
	<211> 16		
50	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
55	<400> 85		
	gtgactgtc aagcac	16	
60	<210> 86		

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 86	
10	tgtaagttca ctcatg	16
	<210> 87	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 87	
	tgcatgttaa gttcac	16
	<210> 88	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 88	
	gggcttgcat tgtaag	16
35	<210> 89	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 89	
45	tggttttccc agctct	16
	<210> 90	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 90	
	cctctgggtt tccsag	16
60	<210> 91	

	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
5	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 91		
10	tccacctctg gtttc	16	
	<210> 92		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
15	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
20	<400> 92		
	ttgtctgctc caactg	16	
	<210> 93		
25	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 93		
	gctcttgtct gctcca	16	
35	<210> 94		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
40	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 94		
45	tataaatctc scatcc	16	
	<210> 95		
	<211> 16		
50	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
55	<400> 95		
	ctgcaagtcc ctgcta	16	
60	<210> 96		

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 96	
10	ссасctgсаа gтсcct	16
	<210> 97	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 97	
	ctctcctcag gccagg	16
	<210> 98	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 98	
	сссaccacat tgcac	16
35	<210> 99	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 99	
45	atggaccсac cacatt	16
	<210> 100	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 100	
	ttgcatggac ccacca	16
60	<210> 101	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 101	
10	cgagaaccgg taaggg	16
	<210> 102	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 102	
	casagtagcc ccccaa	16
	<210> 103	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 103	
	gtcasacagt agcccc	16
35	<210> 104	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 104	
45	gcaaagtcac acagta	16
	<210> 105	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 105	
	aggtcacaca gtttgg	16
60	<210> 106	

	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
5	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 106		
10	gacatatgca aggtca	16	
	<210> 107		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
15	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
20	<400> 107		
	tccctcttgg tctctg	16	
	<210> 108		
25	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 108		
	cagtgccct ctgggt	16	
35	<210> 109		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
40	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 109		
45	ctgccagtgt ccctct	16	
	<210> 110		
	<211> 16		
50	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
55	<400> 110		
	gtgatcctct gccagt	16	
60	<210> 111		

	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
5	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 111		
10	ctctgtgatc ctctgc	16	
	<210> 112		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
15	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
20	<400> 112		
	gggtctctgt gatcct	16	
	<210> 113		
25	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 113		
	cagctctagg gcccat	16	
35	<210> 114		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
40	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 114		
45	cagccagctc tagggc	16	
	<210> 115		
	<211> 16		
50	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
55	<400> 115		
	agtgggtgct caaaac	16	
60	<210> 116		

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 116	
10	ttaataatgc ccccg	16
	<210> 117	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 117	
	cctgggtaaat aatgcc	16
	<210> 118	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 118	
	gagtgtgtta ggagct	16
35	<210> 119	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 119	
45	tctctgagtg tgtag	16
	<210> 120	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 120	
	cttgctctct gagtgt	16
60	<210> 121	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 121	
10	agcatgctga gcaggt	16
	<210> 122	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 122	
	ctgtagcatg ctgagc	16
	<210> 123	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 123	
	aattcagtggt ctgctc	16
35	<210> 124	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 124	
45	agagcaattc agtggc	16
	<210> 125	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 125	
	cctcctcggg cacatt	16
60	<210> 126	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 126	
10	ctatttagca gctacg	16
	<210> 127	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 127	
	tcaactattt agcagc	16
	<210> 128	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 128	
	taggttaccg ctgtca	16
35	<210> 129	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 129	
45	ggacctaggt taccgc	16
	<210> 130	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 130	
	cccactctgt gacaca	16
60	<210> 131	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 131	
10	tgatgtccca ctctgt	16
	<210> 132	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 132	
	gtcctgcagc ctctag	16
	<210> 133	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 133	
	ccagcactgt cctgca	16
35	<210> 134	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 134	
45	tttttgctg gtttga	16
	<210> 135	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 135	
	ccactttttt gctggt	16
60	<210> 136	

	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
5	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 136		
10	caattccact ttttg	16	
	<210> 137		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
15	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
20	<400> 137		
	catctgtgca ctatcc	16	
	<210> 138		
25	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 138		
	atggcatctg tgcact	16	
35	<210> 139		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
40	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 139		
45	cctctcacac gagcat	16	
	<210> 140		
	<211> 16		
50	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
55	<400> 140		
	tctgcctctc acacga	16	
60	<210> 141		

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 141	
10	ttcgacacag ggtagc	16
	<210> 142	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 142	
	atgttttcga cacagg	16
	<210> 143	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 143	
	tgggcatgtt tcgac	16
35	<210> 144	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 144	
45	gcatcttttc agtact	16
	<210> 145	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 145	
	catcgcatct tttcag	16
60	<210> 146	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 146	
10	gctgtcactg gagctc	16
	<210> 147	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 147	
	aagtcggaac catttt	16
	<210> 148	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 148	
	gggacaagtc ggaacc	16
35	<210> 149	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 149	
45	tccgccaggc sagtga	16
	<210> 150	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 150	
	catctccgcc aggcca	16
60	<210> 151	

	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
5	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 151		
10	gaagcatctc cgccag	16	
	<210> 152		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
15	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
20	<400> 152		
	gccttagaag catctc	16	
	<210> 153		
25	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 153		
	accatgcctt agaagc	16	
35	<210> 154		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
40	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 154		
45	aatgtctgct tgcttg	16	
	<210> 155		
	<211> 16		
50	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
55	<400> 155		
	aagataaatg tctgct	16	
60	<210> 156		

	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
5	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 156		
10	ggtctagaaa agttgg	16	
	<210> 157		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
15	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
20	<400> 157		
	gsaaaacagg tctaga	16	
	<210> 158		
25	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 158		
	acccagaata aatatc	16	
35	<210> 159		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
40	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 159		
45	catctgccgt ccttc	16	
	<210> 160		
	<211> 16		
50	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
55	<400> 160		
	ccagcatctg ccgtcc	16	
60	<210> 161		

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 161	
10	acttgtcaag caccac	16
	<210> 162	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 162	
	agtgactgt caagca	16
	<210> 163	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 163	
	attgtaagt cactca	16
35	<210> 164	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 164	
45	ttgcattgta agttca	16
	<210> 165	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 165	
	aaattgaatg aattgg	16
60	<210> 166	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 166	
10	ctggttttcc cagctc	16
	<210> 167	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 167	
	acctctgggt ttccca	16
	<210> 168	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 168	
	ttccacctct ggtttt	16
35	<210> 169	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 169	
45	ctgtctgct ccaact	16
	<210> 170	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 170	
	agctctgtgc tgctcc	16
60	<210> 171	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 171	
10	attgagggaa aaaatc	16
	<210> 172	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 172	
	cctgcaagtc cctgct	16
	<210> 173	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 173	
	gccacctgca agtccc	16
35	<210> 174	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 174	
45	attctctcct caggcc	16
	<210> 175	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 175	
	gacccaccac attgca	16
60	<210> 176	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 176	
10	catggaccса ссacat	16
	<210> 177	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 177	
	gttgcacгga сссacc	16
	<210> 178	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 178	
	agtagcccc саactt	16
35	<210> 179	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 179	
45	асacagtagс сссса	16
	<210> 180	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 180	
	agtcacacag tagccc	16
60	<210> 181	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 181	
10	casacagttt ggggtg	16
	<210> 182	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 182	
	atatgcaagg tcacac	16
	<210> 183	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 183	
	agacatatgc aaggtc	16
35	<210> 184	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 184	
45	tgtccctctt ggtctc	16
	<210> 185	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 185	
	ccagtgctcc tcttgg	16
60	<210> 186	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 186	
10	tctgccagtg tccctc	16
	<210> 187	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 187	
	tgtgatcctc tgccag	16
	<210> 188	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 188	
	tctctgtgat cctctg	16
35	<210> 189	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 189	
45	tctagggccc atgctt	16
	<210> 190	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 190	
	ccagctctag ggccsa	16
60	<210> 191	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 191	
10	ggcagccagc tctagg	16
	<210> 192	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 192	
	cgcacagtgg gtgctc	16
	<210> 193	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 193	
	ggttaataat gcccc	16
35	<210> 194	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 194	
45	gcctggttaa taatgc	16
	<210> 195	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 195	
	ctgagtgtgt taggag	16
60	<210> 196	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 196	
10	ctctctgagt gtgtta	16
	<210> 197	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 197	
	tgctgagcag gtcctt	16
	<210> 198	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 198	
	tagcatgctg agcagg	16
35	<210> 199	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 199	
45	ttctgtagca tgctga	16
	<210> 200	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 200	
	caattcagtg gctgct	16
60	<210> 201	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 201	
10	асаgаgсаat tсаgtg	16
	<210> 202	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 202	
	асtаtttagс agctас	16
	<210> 203	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 203	
	gtсаасtаtt tagсag	16
35	<210> 204	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 204	
45	сtaggtacc gсtgtc	16
	<210> 205	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 205	
	gggассtagg ttассg	16
60	<210> 206	

	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
5	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 206		
10	ctctgtgaca caaagc	16	
	<210> 207		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
15	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
20	<400> 207		
	gtccactct gtgaca	16	
	<210> 208		
25	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 208		
	gcactgtcct gcagcc	16	
35	<210> 209		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
40	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 209		
45	atccagcact gtcctg	16	
	<210> 210		
	<211> 16		
50	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
55	<400> 210		
	ctttttgct ggtttg	16	
60	<210> 211		

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 211	
10	tccactttt tgctgg	16
	<210> 212	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 212	
	tgtgcactat cctgta	16
	<210> 213	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 213	
	gcatctgtgc actatc	16
35	<210> 214	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 214	
45	agatggcatc tgtgca	16
	<210> 215	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 215	
	gcctctcaca cgagca	16
60	<210> 216	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 216	
10	actctgcctc tcacac	16
	<210> 217	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 217	
	ttttcgacac agggta	16
	<210> 218	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 218	
	catgttttcg acacag	16
35	<210> 219	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 219	
45	cttttcagta ctctat	16
	<210> 220	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 220	
	cgcactcttt cagtac	16
60	<210> 221	

	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
5	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 221		
10	tccatcgcat cttttc	16	
	<210> 222		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
15	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
20	<400> 222		
	cactggagct cctggg	16	
	<210> 223		
25	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 223		
	ggctgtcact ggagct	16	
35	<210> 224		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
40	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 224		
45	caagtcggaа ccattt	16	
	<210> 225		
	<211> 16		
50	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
55	<400> 225		
	agggасаagt cggaас	16	
60	<210> 226		

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 226	
10	ctccgccagg ccagtg	16
	<210> 227	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 227	
	gcattctccgc caggcc	16
	<210> 228	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 228	
	agaagcatct ccgcca	16
35	<210> 229	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 229	
45	atgccttaga agcatc	16
	<210> 230	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 230	
	gaccatgcct tagaag	16
60	<210> 231	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 231	
10	aaatgtctgc ttgctt	16
	<210> 232	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 232	
	agaaaagttg gctgta	16
	<210> 233	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 233	
	aggtctagaа aagttg	16
35	<210> 234	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 234	
45	aagсааааса ggtcta	16
	<210> 235	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 235	
	aaccсagaat ааатat	16
60	<210> 236	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 236	
10	cactctgtga cacaаа	16
	<210> 237	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 237	
	tgtcccactc tgtgac	16
	<210> 238	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 238	
	gtcactgga gctcct	16
35	<210> 239	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 239	
45	gggctgtcac tggagc	16
	<210> 240	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 240	
	acaagtcgga accatt	16
60	<210> 241	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 241	
10	gagggасаag tcggaа	16
	<210> 242	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 242	
	tctccgccag gccagt	16
	<210> 243	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 243	
	agcatctccg ccaggc	16
35	<210> 244	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 244	
45	tagaagcatc tccgcc	16
	<210> 245	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 245	
	catgccttag aagcat	16
60	<210> 246	

	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
5	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 246		
10	ccgaccatgc cttaga	16	
	<210> 247		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
15	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
20	<400> 247		
	taaagtctg cttgct	16	
	<210> 248		
25	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 248		
	ctagaaaaagt tggctg	16	
35	<210> 249		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
40	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 249		
45	caggtctaga aaagtt	16	
	<210> 250		
	<211> 16		
50	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
55	<400> 250		
	aaagcaaaac aggtct	16	
60	<210> 251		

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 251	
10	tgccgtcctt cccacc	16
	<210> 252	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 252	
	gcatctgccg tccttc	16
	<210> 253	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 253	
	tccsagcatc tgccgt	16
35	<210> 254	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 254	
45	gactgtcaа gcacca	16
	<210> 255	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 255	
	aagtgacttg tcaagc	16
60	<210> 256	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 256	
10	cattgtaagt tcactc	16
	<210> 257	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 257	
	cttgcatgt aagttc	16
	<210> 258	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 258	
	tttccagct ctgtat	16
35	<210> 259	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 259	
45	tctggtttc ccagct	16
	<210> 260	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 260	
	cacctctggt ttccc	16
60	<210> 261	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 261	
10	cttcacctc tggttt	16
	<210> 262	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 262	
	tcttgtctgc tccaac	16
	<210> 263	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 263	
	tagctcttgt ctgctc	16
35	<210> 264	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 264	
45	accctaggtg tacttt	16
	<210> 265	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 265	
	acctgcaagt ccctgc	16
60	<210> 266	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 266	
10	tgccacctgc aagtcc	16
	<210> 267	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 267	
	cattctctcc tcaggc	16
	<210> 268	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 268	
	ggaccсacca cattgc	16
35	<210> 269	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 269	
45	gcatggaccс accаса	16
	<210> 270	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 270	
	tgttgcatgg accсac	16
60	<210> 271	

	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
5	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 271		
10	cagtagccccc ccaact	16	
	<210> 272		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
15	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
20	<400> 272		
	casacagtag cccccc	16	
	<210> 273		
25	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 273		
	aagtcasaca gtagcc	16	
35	<210> 274		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
40	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 274		
45	gtcacacagt ttgggt	16	
	<210> 275		
	<211> 16		
50	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
55	<400> 275		
	catatgcaag gtcaca	16	
60	<210> 276		

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 276	
10	tcagacatat gcaagg	16
	<210> 277	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 277	
	gtgtccctct tggctc	16
	<210> 278	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 278	
	gccagtgctc ctcttg	16
35	<210> 279	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 279	
45	cctctgccag tgtccc	16
	<210> 280	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 280	
	ctgtgatcct ctgcc	16
60	<210> 281	

	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
5	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 281		
10	gtctctgtga tcctct	16	
	<210> 282		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
15	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
20	<400> 282		
	gctctagggc ccatgc	16	
	<210> 283		
25	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 283		
	gccagctcta gggccc	16	
35	<210> 284		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
40	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 284		
45	agagaaatgc atgcta	16	
	<210> 285		
	<211> 16		
50	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
55	<400> 285		
	ggcgacacagt gggtagc	16	
60	<210> 286		

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 286	
10	tggttaataa tgcccc	16
	<210> 287	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 287	
	ttgcctgggt aataat	16
	<210> 288	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 288	
	tctgagtgtg ttagga	16
35	<210> 289	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 289	
45	gctctctgag tgtgtt	16
	<210> 290	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 290	
	catgctgagc aggtcc	16
60	<210> 291	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 291	
10	gtagcatgct gagcag	16
	<210> 292	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 292	
	tcagtggctg ctctga	16
	<210> 293	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 293	
	gsaattcagt ggctgc	16
35	<210> 294	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 294	
45	tagttaacac acagaa	16
	<210> 295	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 295	
	aactatttag cagcta	16
60	<210> 296	

	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
5	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 296		
10	cgtaactat ttagca	16	
	<210> 297		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
15	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
20	<400> 297		
	cctaggttac cgctgt	16	
	<210> 298		
25	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 298		
	gcacagaccc tgactg	16	
35	<210> 299		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
40	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 299		
45	agcactgtcc tgcagc	16	
	<210> 300		
	<211> 16		
50	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
55	<400> 300		
	tttgctggt ttgaga	16	
60	<210> 301		

	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
5	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 301		
10	actttttgc tggttt	16	
	<210> 302		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
15	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
20	<400> 302		
	attccacttt ttgct	16	
	<210> 303		
25	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 303		
	tctgtgcact atcctg	16	
35	<210> 304		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
40	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 304		
45	ggcatctgtg cactat	16	
	<210> 305		
	<211> 16		
50	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
55	<400> 305		
	tcacacgagc attaag	16	
60	<210> 306		

	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
5	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 306		
10	tgccctctcac acgagc	16	
	<210> 307		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
15	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
20	<400> 307		
	tagacaggat caactc	16	
	<210> 308		
25	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 308		
	gttttcgaca cagggt	16	
35	<210> 309		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
40	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 309		
45	gcatgttttc gacasa	16	
	<210> 310		
	<211> 16		
50	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
55	<400> 310		
	atcttttcag tactct	16	
60	<210> 311		

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 311	
10	tcgcacatcttt tcagta	16
	<210> 312	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 312	
	agcagctagg ccacag	16
	<210> 313	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 313	
	aacttcaagg ccagct	16
35	<210> 314	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 314	
45	ctgaactgaa cggcgg	16
	<210> 315	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 315	
	ggcgaggaga cctaga	16
60	<210> 316	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 316	
10	acgcaaggct agcacc	16
	<210> 317	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 317	
	ggcaagcccg cttct	16
	<210> 318	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 318	
	cccttttaa gattag	16
35	<210> 319	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 319	
45	ссаgаgааgа аасatc	16
	<210> 320	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 320	
	ааgаatctgg agctgc	16
60	<210> 321	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 321	
10	cactgaggac caaatt	16
	<210> 322	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 322	
	gctatataaa ggaata	16
	<210> 323	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 323	
	catgagcaag tcactc	16
35	<210> 324	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 324	
45	agtatagtag atgata	16
	<210> 325	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 325	
	cgagaggtgg gtctcc	16
60	<210> 326	

	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
5	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 326		
10	gtgaggtatc cccggc	16	
	<210> 327		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
15	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
20	<400> 327		
	gacatgcagg atcttg	16	
	<210> 328		
25	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 328		
	gggaattcta tacaga	16	
35	<210> 329		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
40	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 329		
45	сaccgaagat gtгаса	16	
	<210> 330		
	<211> 16		
50	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
55	<400> 330		
	аaggгaaagg cctгag	16	
60	<210> 331		

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 331	
10	ccscacaggc agcctc	16
	<210> 332	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 332	
	ccggaggaca gactag	16
	<210> 333	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 333	
	tggtattcat ccgccc	16
35	<210> 334	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 334	
45	agcсааасgg agctgg	16
	<210> 335	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 335	
	aaaggaacag gctctt	16
60	<210> 336	

	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
5	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 336		
10	ctctagggcc catgct	16	
	<210> 337		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
15	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
20	<400> 337		
	ggatacacag gctcgc	16	
	<210> 338		
25	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 338		
	gatgatgtga ccactg	16	
35	<210> 339		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
40	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 339		
45	ggccagcaag gtgggc	16	
	<210> 340		
	<211> 16		
50	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
55	<400> 340		
	tgctagtagg tctggg	16	
60	<210> 341		

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 341	
10	ссaaaggaag acttca	16
	<210> 342	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 342	
	atttaaagac tcaaag	16
	<210> 343	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 343	
	acatttgtgg gagagg	16
35	<210> 344	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 344	
45	cgtcctcctc gggsac	16
	<210> 345	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 345	
	tcacacttgc tggcct	16
60	<210> 346	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 346	
10	atcccgcccg ctgacc	16
	<210> 347	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 347	
	gctggcaccs ttggcc	16
	<210> 348	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 348	
	aagacataaa gacatc	16
35	<210> 349	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 349	
45	caaaagggtta ttgatt	16
	<210> 350	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 350	
	tgctagttat taagca	16
60	<210> 351	

	<211>	16	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна послідовність	
5	<220>		
	<223>	Синтетичний олігонуклеотид	
	<400>	351 cagtaacagc tctttt	16
10	<210>	352	
	<211>	16	
	<212>	ДНК	
15	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400>	352 ccttattatc cctttc	16
	<210>	353	
25	<211>	16	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
30	<223>	Синтетичний олігонуклеотид	
	<400>	353 саасатсааа ttctgc	16
35	<210>	354	
	<211>	16	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна послідовність	
40	<220>		
	<223>	Синтетичний олігонуклеотид	
	<400>	354 ttccgaataa actcca	16
45	<210>	355	
	<211>	16	
50	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна послідовність	
	<220>		
	<223>	Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400>	355 acctcgaggag ctgagg	16
60	<210>	356	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 356	
10	gatggagggtt tcgagc	16
	<210> 357	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 357	
	tatcaagtgg ttctaa	16
	<210> 358	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 358	
	caccaatgat gtcctc	16
35	<210> 359	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 359	
45	tcctatcggc caggtg	16
	<210> 360	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 360	
	tggcagagaa gtggat	16
60	<210> 361	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 361	
10	ccatacagtc ctgcaa	16
	<210> 362	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 362	
	gagcagctca gcagct	16
	<210> 363	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 363	
	tacagaagag ctggag	16
35	<210> 364	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 364	
45	асасаgagtg gttca	16
	<210> 365	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 365	
	ctgcagttgg cctggg	16
60	<210> 366	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 366	
10	gtggcagtgg acacgg	16
	<210> 367	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 367	
	aggagaagta aggtca	16
	<210> 368	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 368	
	gggcatgttt tcgaca	16
35	<210> 369	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 369	
45	ttccaccsag agatgg	16
	<210> 370	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 370	
	cggtatggtg gtggca	16
60	<210> 371	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 371	
10	gggcaagtgg atcсаа	16
	<210> 372	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 372	
	ссасactca ttctc	16
	<210> 373	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 373	
	гсaggссасg gtcacc	16
35	<210> 374	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 374	
45	ttaaagctca gсссса	16
	<210> 375	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 375	
	ссccggaaaг gсgгаа	16
60	<210> 376	

	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
5	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 376		
10	ccgagcacag ctcgac	16	
	<210> 377		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
15	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
20	<400> 377		
	acggacatcg gcacat	16	
	<210> 378		
25	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 378		
	ggcacggaac aagagc	16	
35	<210> 379		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
40	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 379		
45	accttcaca ctacc	16	
	<210> 380		
	<211> 16		
50	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
55	<400> 380		
	tgccatccag aaagct	16	
60	<210> 381		

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 381	
10	cacctttggg tgttgc	16
	<210> 382	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 382	
	ccactgcaca ctgccg	16
	<210> 383	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 383	
	tggttccagg ttctt	16
35	<210> 384	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 384	
45	cctgctgtgt gagctt	16
	<210> 385	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 385	
	cttcagagcc agccsa	16
60	<210> 386	

	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
5	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 386		
10	ccgagcttcc tggctc	16	
	<210> 387		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
15	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
20	<400> 387		
	gggtgataac ggaaaa	16	
	<210> 388		
25	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 388		
	aaagataaat gtctgc	16	
35	<210> 389		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
40	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 389		
45	cccagaataa atatct	16	
	<210> 390		
	<211> 16		
50	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
55	<400> 390		
	ctccaggctc agaccc	16	
60	<210> 391		

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 391	
10	gcccattgagg gccagg	16
	<210> 392	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 392	
	aacgcaaggc tagcac	16
	<210> 393	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 393	
	ctataatggc aagccc	16
35	<210> 394	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 394	
45	cgtagggacg attgtc	16
	<210> 395	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 395	
	atgaactga ggaggc	16
60	<210> 396	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 396	
10	ttggaagaat ctggag	16
	<210> 397	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 397	
	саасactgag гассаа	16
	<210> 398	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 398	
	ggсаасactt ctтааа	16
35	<210> 399	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 399	
45	gtgcagccat gagсаа	16
	<210> 400	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 400	
	acagagtata gtagat	16
60	<210> 401	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 401	
10	tgcgagaggt gggctt	16
	<210> 402	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 402	
	ggtgaggtat ccccg	16
	<210> 403	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 403	
	agacatgcag gatctt	16
35	<210> 404	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 404	
45	tcaaatgaag atagac	16
	<210> 405	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 405	
	gaatacccag tccct	16
60	<210> 406	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 406	
10	ctcaagggaaggcct	16
	<210> 407	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 407	
	catggcagcggtgaac	16
	<210> 408	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 408	
	gatcaaacctgtcccc	16
35	<210> 409	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 409	
45	tgcagaccgtttcca	16
	<210> 410	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 410	
	ggaaaggaacaggctc	16
60	<210> 411	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 411	
10	tttgagggcg gcagcc	16
	<210> 412	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 412	
	tgctggatac acaggc	16
	<210> 413	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 413	
	tgtacctggg ttctgc	16
35	<210> 414	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 414	
45	cactagatat tgagct	16
	<210> 415	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 415	
	ctatgctagt aggtct	16
60	<210> 416	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 416	
10	ggccaaagga agactt	16
	<210> 417	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 417	
	ctgcaagaaa gacaac	16
	<210> 418	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 418	
	caccaggctg cctccg	16
35	<210> 419	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 419	
45	ccgtcctcct cgggca	16
	<210> 420	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 420	
	catcagacgg ccgtgc	16
60	<210> 421	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 421	
10	gtcacacttg ctggcc	16
	<210> 422	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 422	
	gcatcccggc cgctga	16
	<210> 423	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 423	
	gcgcatgctg gcaccc	16
35	<210> 424	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 424	
45	gataacataa сааааg	16
	<210> 425	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 425	
	gcagaagggtt attgat	16
60	<210> 426	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 426	
10	acagctgcta gttatt	16
	<210> 427	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 427	
	tgctactgtc aacagt	16
	<210> 428	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 428	
	caataacctt attatc	16
35	<210> 429	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 429	
45	agagaacaga ctgagg	16
	<210> 430	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 430	
	ggcttttccg aataaa	16
60	<210> 431	

	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
5	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 431		
10	ggcagaggac gcagg	16	
	<210> 432		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
15	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
20	<400> 432		
	actattcggg gtatca	16	
	<210> 433		
25	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 433		
	gctggaggca ccaatg	16	
35	<210> 434		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
40	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 434		
45	gtcttatcgg ccagg	16	
	<210> 435		
	<211> 16		
50	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
55	<400> 435		
	tgacatcttt ggcaga	16	
60	<210> 436		

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 436	
10	accatacagt cctgca	16
	<210> 437	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 437	
	gaaaactggag cagctc	16
	<210> 438	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 438	
	cattgaaaat ccatcc	16
35	<210> 439	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 439	
45	сссаaggaag actgtt	16
	<210> 440	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 440	
	cctcagctgg tggagc	16
60	<210> 441	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 441	
10	ggtggcagtg gacacg	16
	<210> 442	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 442	
	aggtaatacc ttttc	16
	<210> 443	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 443	
	caccatccct tgatgc	16
35	<210> 444	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 444	
45	gaaaacacca tcttc	16
	<210> 445	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 445	
	ggcggatgg tggagg	16
60	<210> 446	

	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
5	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 446		
10	асссagggса agtgga	16	
	<210> 447		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
15	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
20	<400> 447		
	ссссасссас acttca	16	
	<210> 448		
25	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 448		
	tcgcaggсса cggтса	16	
35	<210> 449		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
40	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 449		
45	ttttaagct cagccc	16	
	<210> 450		
	<211> 16		
50	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
55	<400> 450		
	agcagccсcg gaaagg	16	
60	<210> 451		

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 451	
10	асссgagсac agctcg	16
	<210> 452	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 452	
	ссасggасat cgгсac	16
	<210> 453	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 453	
	tggсacгgaа сааgag	16
35	<210> 454	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 454	
45	ggccatcagc accttt	16
	<210> 455	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 455	
	ctagatgcca tccaga	16
60	<210> 456	

	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
5	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 456		
10	ggccaccttt ggggtgt	16	
	<210> 457		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
15	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
20	<400> 457		
	gtgcatgcac cactgc	16	
	<210> 458		
25	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 458		
	ctggtccag gtttct	16	
35	<210> 459		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
40	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 459		
45	tcctgctgtg tgagct	16	
	<210> 460		
	<211> 16		
50	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
55	<400> 460		
	gaagaggctt ggcttc	16	
60	<210> 461		

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 461	
10	accgagcttc ctggtc	16
	<210> 462	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 462	
	ggcctgggtg ataacg	16
	<210> 463	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 463	
	ссааааgata aatgtc	16
35	<210> 464	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 464	
45	tacaаааассс agaata	16
	<210> 465	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 465	
	саacttcaag gccagc	16
60	<210> 466	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 466	
10	gatgacctcg ggagct	16
	<210> 467	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 467	
	caccagagcc ccatcg	16
	<210> 468	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 468	
	ctgggagccg ctgctg	16
35	<210> 469	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 469	
45	tggcagcggc caccag	16
	<210> 470	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 470	
	ggccaggccg tcctcc	16
60	<210> 471	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 471	
10	ccgcaccttg gcgcag	16
	<210> 472	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 472	
	gaaacagatg gaatac	16
	<210> 473	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 473	
	асссagсаса сtcaga	16
35	<210> 474	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 474	
45	gtactctgtg cagtgg	16
	<210> 475	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 475	
	gagtagaaca gagtcc	16
60	<210> 476	

	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
5	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 476		
10	ttaataatca gccttc	16	
	<210> 477		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
15	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
20	<400> 477		
	tacaaatgca ggcaga	16	
	<210> 478		
25	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 478		
	ctcgacaaca ggtttt	16	
35	<210> 479		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
40	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 479		
45	aggaacatga tgacat	16	
	<210> 480		
	<211> 16		
50	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
55	<400> 480		
	ctgcaggcgg cgggca	16	
60	<210> 481		

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 481	
10	atcttggtga ggtatc	16
	<210> 482	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 482	
	atggaagaca tgcagg	16
	<210> 483	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 483	
	taaaatgact caggct	16
35	<210> 484	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 484	
45	catcaagtta gaggcc	16
	<210> 485	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 485	
	tatacgggta ccttct	16
60	<210> 486	

	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
5	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 486		
10	gctcagtgca aactgc	16	
	<210> 487		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
15	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
20	<400> 487		
	ctcgatgtag tcgaca	16	
	<210> 488		
25	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 488		
	cccgagaagt ggaaac	16	
35	<210> 489		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
40	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 489		
45	ссааgаtccc асgаgа	16	
	<210> 490		
	<211> 16		
50	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
55	<400> 490		
	gаgаааgtgg tсctgc	16	
60	<210> 491		

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 491	
10	cagcaataac tgattt	16
	<210> 492	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 492	
	cgctgagaa gctcag	16
	<210> 493	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 493	
	ссасасаасg cacatc	16
35	<210> 494	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 494	
45	гассааасag tgctcg	16
	<210> 495	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 495	
	ctacaaagac cttttc	16
60	<210> 496	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 496	
10	taggagaaaag taggga	16
	<210> 497	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 497	
	gaatatcaat atctaa	16
	<210> 498	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 498	
	tcccgggtggt cactct	16
35	<210> 499	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 499	
45	gggtcccgtc ctcttc	16
	<210> 500	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 500	
	ссacatgaga aagacc	16
60	<210> 501	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 501	
10	catgactgtc acactt	16
	<210> 502	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 502	
	tggccacgsc ggcac	16
	<210> 503	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 503	
	tggcagttga gcacgc	16
35	<210> 504	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 504	
45	gtctagaaaa agtcct	16
	<210> 505	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 505	
	ccgtgccagg tcatgc	16
60	<210> 506	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 506	
10	ctgggataca gacacc	16
	<210> 507	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 507	
	aattaaaga ctccat	16
	<210> 508	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 508	
	tattagcaat tacacc	16
35	<210> 509	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 509	
45	ttacaggcac agagtg	16
	<210> 510	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 510	
	ctgtaccsac ccgcca	16
60	<210> 511	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 511	
10	аасааgattc cttccc	16
	<210> 512	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 512	
	ggcagaactc tggcac	16
	<210> 513	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 513	
	сссааagtcс ссаggg	16
35	<210> 514	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 514	
45	ggtgaaagat ggtgat	16
	<210> 515	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 515	
	catcatggct gcaatg	16
60	<210> 516	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 516	
10	gggaaccagg cctcat	16
	<210> 517	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 517	
	tgctgacct acagtc	16
	<210> 518	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 518	
	gtgcactatc ctgtag	16
35	<210> 519	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 519	
45	саааgacgga aatggg	16
	<210> 520	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 520	
	gcacctggca atggcg	16
60	<210> 521	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 521	
10	cggtcccca tgctgg	16
	<210> 522	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 522	
	tgcttagcac tcacaa	16
	<210> 523	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 523	
	cctacatgcc agcctg	16
35	<210> 524	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 524	
45	aaagagatgc tggcct	16
	<210> 525	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 525	
	gcacaggcgg ctgtg	16
60	<210> 526	

	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
5	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 526		
10	ccatatttat gcacat	16	
	<210> 527		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
15	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
20	<400> 527		
	tttcagtact ctatat	16	
	<210> 528		
25	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 528		
	aacggctgtc acggcc	16	
35	<210> 529		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
40	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 529		
45	agagagggac aagtcg	16	
	<210> 530		
	<211> 16		
50	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
55	<400> 530		
	ttccaggcaa ggaggc	16	
60	<210> 531		

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 531	
10	ggcagcaccs gagcac	16
	<210> 532	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 532	
	ataaaaagtca ttctgc	16
	<210> 533	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 533	
	attgaatgcc tggcac	16
35	<210> 534	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 534	
45	ccacagttag ctggag	16
	<210> 535	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 535	
	gctcaggaaa csaagg	16
60	<210> 536	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 536	
10	ctgccgagtc agtcct	16
	<210> 537	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 537	
	tgccgggtag tggagc	16
	<210> 538	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 538	
	cccctctggt tccagg	16
35	<210> 539	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 539	
45	gctcagttcc tgctgt	16
	<210> 540	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 540	
	agccgggtga agtaag	16
60	<210> 541	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 541	
10	cactcaccga gcttcc	16
	<210> 542	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 542	
	ccttagaagc atctcc	16
	<210> 543	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 543	
	gtaaaaaggc aacaga	16
35	<210> 544	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 544	
45	cgccaccaga gsscca	16
	<210> 545	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 545	
	cggaatcctg gctggg	16
60	<210> 546	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 546	
10	tagcaccagc tcctcg	16
	<210> 547	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 547	
	tgctcggggtg ctctcg	16
	<210> 548	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 548	
	ggctgcgggt tcgccc	16
35	<210> 549	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 549	
45	cgagaatacc tccgcc	16
	<210> 550	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 550	
	gctgagtaag gacttg	16
60	<210> 551	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 551	
10	ttccgctaaa taaaaa	16
	<210> 552	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 552	
	tcagagtaga асагаг	16
	<210> 553	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 553	
	gagggaggtg ссаагс	16
35	<210> 554	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 554	
45	ctacaaatgc aggсag	16
	<210> 555	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 555	
	aactacgggc сасact	16
60	<210> 556	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 556	
10	acggatcctg gcccca	16
	<210> 557	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 557	
	cccgccgggc agcctg	16
	<210> 558	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 558	
	gatcttggtg aggtat	16
35	<210> 559	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 559	
45	ggccatggaа gacatg	16
	<210> 560	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 560	
	ctagagtcат gctttt	16
60	<210> 561	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 561	
10	gtggagaatc agtgtg	16
	<210> 562	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 562	
	ttgaagtcca gctctc	16
	<210> 563	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 563	
	gsaattcggg ttgtcc	16
35	<210> 564	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 564	
45	agacagagga gtcctc	16
	<210> 565	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 565	
	gatcatttaa ggcaag	16
60	<210> 566	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 566	
10	tccsaagatc ccacga	16
	<210> 567	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 567	
	caagagaagc ttctcc	16
	<210> 568	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 568	
	ctacagcaat aactga	16
35	<210> 569	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 569	
45	gagcagggag ctcatt	16
	<210> 570	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 570	
	ctagaagaca gcacag	16
60	<210> 571	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 571	
10	ccgacctgaagacatc	16
	<210> 572	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 572	
	gcccaccgca taatcc	16
	<210> 573	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 573	
	gacaaagggtt agggta	16
35	<210> 574	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 574	
45	tgaatatcaa tatcta	16
	<210> 575	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 575	
	cctcgatttc ccggtg	16
60	<210> 576	

	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
5	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 576		
10	gcgggtcccg tcctcc	16	
	<210> 577		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
15	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
20	<400> 577		
	gaccacatga gaaga	16	
	<210> 578		
25	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 578		
	tgccatgact gtcaca	16	
35	<210> 579		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
40	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 579		
45	cttggccacg ccggca	16	
	<210> 580		
	<211> 16		
50	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
55	<400> 580		
	gctaaccgtg cccttc	16	
60	<210> 581		

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 581	
10	cagtaaggga gagaac	16
	<210> 582	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 582	
	cccgtgccag gtcacg	16
	<210> 583	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 583	
	agctgctagt tattta	16
35	<210> 584	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 584	
45	gaaacaggga cagttg	16
	<210> 585	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 585	
	ggaagatat agcaat	16
60	<210> 586	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 586	
10	cttacaggca sagagt	16
	<210> 587	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 587	
	gaggacgcgg ctgtac	16
	<210> 588	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 588	
	gtggaacaag attcct	16
35	<210> 589	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 589	
45	aggcagaact ctggca	16
	<210> 590	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 590	
	ccaaagttgg tcccca	16
60	<210> 591	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 591	
10	agcatcatgg ctgcaa	16
	<210> 592	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 592	
	cctcagggaa ccaggc	16
	<210> 593	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 593	
	tgccatcctg cttacc	16
35	<210> 594	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 594	
45	tgtgctgacc atacag	16
	<210> 595	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 595	
	сaccaaaatg ctgcaa	16
60	<210> 596	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 596	
10	ggccttagag tcaaag	16
	<210> 597	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 597	
	agcacctggc aatggc	16
	<210> 598	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 598	
	gacacgggtc cccatg	16
35	<210> 599	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 599	
45	actaagctaa gtgctt	16
	<210> 600	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 600	
	gcaaaatggt gctctt	16
60	<210> 601	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 601	
10	acctagaaac aactca	16
	<210> 602	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 602	
	cagcacaggc ggcttg	16
	<210> 603	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 603	
	atgcatattg catttc	16
35	<210> 604	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 604	
45	ggccagacca cactcc	16
	<210> 605	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 605	
	ggcaacggct gtcacg	16
60	<210> 606	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 606	
10	tgagagaggg acaagt	16
	<210> 607	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 607	
	agtgagtgag ttccag	16
	<210> 608	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 608	
	tggcagcacc cagaca	16
35	<210> 609	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 609	
45	ctcaataaaa gtcatt	16
	<210> 610	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 610	
	gaggattgaa tgcctg	16
60	<210> 611	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 611	
10	ctccacagtt agctgg	16
	<210> 612	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 612	
	gtaaaggtgg ctccagg	16
	<210> 613	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 613	
	actgccgagt cagtc	16
35	<210> 614	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 614	
45	gtgtaccctg ccgggt	16
	<210> 615	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 615	
	ccccctctgg ttccag	16
60	<210> 616	

	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
5	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 616		
10	tggtcagtt cctgct	16	
	<210> 617		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
15	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
20	<400> 617		
	gcccagccgg gtgaag	16	
	<210> 618		
25	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 618		
	atcactcacc gagctt	16	
35	<210> 619		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
40	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 619		
45	tgcttagaa gcatct	16	
	<210> 620		
	<211> 16		
50	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
55	<400> 620		
	ctgtaaaaag gsaaca	16	
60	<210> 621		

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 621	
10	gatcacgcca ccaagag	16
	<210> 622	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 622	
	cgcggaatcc tggctg	16
	<210> 623	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 623	
	ctagcaccag ctcttc	16
35	<210> 624	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 624	
45	ggctgtggtt ccgtgc	16
	<210> 625	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 625	
	aaacagcacc gcaccg	16
60	<210> 626	

	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
5	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 626		
10	ccgcacacgg tcggca	16	
	<210> 627		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
15	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
20	<400> 627		
	gaacaaggaag gagggc	16	
	<210> 628		
25	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 628		
	caaagaccsa tctgaa	16	
35	<210> 629		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
40	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 629		
45	tcatgaatca agtcca	16	
	<210> 630		
	<211> 16		
50	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
55	<400> 630		
	gcagagatca atcaca	16	
60	<210> 631		

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 631	
10	tcccatccag atgctc	16
	<210> 632	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 632	
	attcaggcaa aaatgg	16
	<210> 633	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 633	
	tccccggcgg gcagcc	16
35	<210> 634	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 634	
45	ggatcttggg gaggtg	16
	<210> 635	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 635	
	aaagaaggcca tggaag	16
60	<210> 636	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 636	
10	tgccattccc aaaaag	16
	<210> 637	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 637	
	caaaggaatt ttggac	16
	<210> 638	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 638	
	tgccatgtgg agaac	16
35	<210> 639	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 639	
45	tcgaaccsag gctggt	16
	<210> 640	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 640	
	catgacataa sagcac	16
60	<210> 641	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 641	
10	aaagacagag gagtcc	16
	<210> 642	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 642	
	aaagaggatc atttaa	16
	<210> 643	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 643	
	саагаасгас ааагст	16
35	<210> 644	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 644	
45	ggacacggaа gaggca	16
	<210> 645	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 645	
	acagagaaat gcatgc	16
60	<210> 646	

	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
5	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 646		
10	ctctatcttc caaacc	16	
	<210> 647		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
15	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
20	<400> 647		
	atacaggctt atctag	16	
	<210> 648		
25	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 648		
	caataggcat ctacca	16	
35	<210> 649		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
40	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 649		
45	aggacttaca gssac	16	
	<210> 650		
	<211> 16		
50	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
55	<400> 650		
	gsscatgcag gacaaa	16	
60	<210> 651		

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 651	
10	tatgaatatc aatatc	16
	<210> 652	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 652	
	catgaccctg ccctcg	16
	<210> 653	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 653	
	gaagcgggtc ccgtcc	16
35	<210> 654	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 654	
45	асасаaggac cacatg	16
	<210> 655	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 655	
	tgccaggtgg gtgcca	16
60	<210> 656	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 656	
10	ccttggccac gccggc	16
	<210> 657	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 657	
	ccgctaaccg tgccct	16
	<210> 658	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 658	
	cttgagctgt gcgacc	16
35	<210> 659	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 659	
45	ccccgtgccca ggtcat	16
	<210> 660	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 660	
	acaacagcca cattta	16
60	<210> 661	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 661	
10	tgtgaaacag ggaacag	16
	<210> 662	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 662	
	taatatatac atccta	16
	<210> 663	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 663	
	ccttacaggc acaag	16
35	<210> 664	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 664	
45	gttgaggacg cggctg	16
	<210> 665	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 665	
	ссаасгсгсг сгсгсг	16
60	<210> 666	

	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
5	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 666		
10	gaaaatctga ctgccc	16	
	<210> 667		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
15	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
20	<400> 667		
	ggccaaagtt ggtccc	16	
	<210> 668		
25	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 668		
	agacagcatc atggct	16	
35	<210> 669		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
40	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 669		
45	tcagtaccg ctggtc	16	
	<210> 670		
	<211> 16		
50	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
55	<400> 670		
	ggtcacacag acctcc	16	
60	<210> 671		

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 671	
10	cccgagtgtg ctgacc	16
	<210> 672	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 672	
	ttccaccaaa atgctg	16
	<210> 673	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 673	
	cagcacctgg caatgg	16
35	<210> 674	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 674	
45	ggacacgggt ccccat	16
	<210> 675	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 675	
	ggcaagccca gcctcc	16
60	<210> 676	

	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
5	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 676		
10	aacgatatgct agaatt	16	
	<210> 677		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
15	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
20	<400> 677		
	tggtagggtt gtgggt	16	
	<210> 678		
25	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 678		
	gsaagagcta ggaaac	16	
35	<210> 679		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
40	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 679		
45	ctcagcacag gcggct	16	
	<210> 680		
	<211> 16		
50	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
55	<400> 680		
	atgcatgcat attgca	16	
60	<210> 681		

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 681	
10	cttcagactc cagcct	16
	<210> 682	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 682	
	gatggcaacg gctgtc	16
	<210> 683	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 683	
	gctgagagag ggaca	16
35	<210> 684	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 684	
45	ccagagttag tgagtt	16
	<210> 685	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 685	
	ctggcagcac ccgagc	16
60	<210> 686	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 686	
10	gctcaataaa agtcat	16
	<210> 687	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 687	
	acctgaggat tgaatg	16
	<210> 688	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 688	
	aatcagggag ccccca	16
35	<210> 689	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 689	
45	gagtaaaggt ggctca	16
	<210> 690	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 690	
	cactgccgag tcagtc	16
60	<210> 691	

	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
5	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 691		
10	gcgaatgtgt accctg	16	
	<210> 692		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
15	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
20	<400> 692		
	cgtccccctct ggttcc	16	
	<210> 693		
25	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 693		
	ctggctcagt tcctgc	16	
35	<210> 694		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
40	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 694		
45	aaatgaggag cccagc	16	
	<210> 695		
	<211> 16		
50	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
55	<400> 695		
	tgccatcact caccga	16	
60	<210> 696		

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 696	
10	ccccgaccat gcctta	16
	<210> 697	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 697	
	ggctgtaaaa aggcaa	16
	<210> 698	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 698	
	gcagatcacg ccacca	16
35	<210> 699	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 699	
45	gcgcgcgga tcctgg	16
	<210> 700	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 700	
	gctagcacca gctcct	16
60	<210> 701	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 701	
10	tggaaggtgg ctgtgg	16
	<210> 702	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 702	
	ccgagagga aсagca	16
	<210> 703	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 703	
	agcaaaсtg cсссcg	16
35	<210> 704	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 704	
45	ggctcaggga aсaagg	16
	<210> 705	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 705	
	caccatcatc gctgaa	16
60	<210> 706	

	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
5	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 706		
10	gcagacatac ctgctt	16	
	<210> 707		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
15	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
20	<400> 707		
	ctacatgtgc agagat	16	
	<210> 708		
25	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 708		
	ataaatctcc catcca	16	
35	<210> 709		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
40	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 709		
45	tttcaaatgt gccatt	16	
	<210> 710		
	<211> 16		
50	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
55	<400> 710		
	atccccggcg ggcagc	16	
60	<210> 711		

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 711	
10	aggatcttgg tgaggt	16
	<210> 712	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 712	
	cgccactcat cttcac	16
	<210> 713	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 713	
	ggcctactaa gсacag	16
35	<210> 714	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 714	
45	ttcaaaggaa ttttgg	16
	<210> 715	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 715	
	acccaggtcc agactc	16
60	<210> 716	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 716	
10	ggtagacag ccaata	16
	<210> 717	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 717	
	ctaaatcatg acataa	16
	<210> 718	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 718	
	gsaaagacag aggagt	16
35	<210> 719	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 719	
45	tccaaggtaa gtgcag	16
	<210> 720	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 720	
	gasaagaacg acaaaag	16
60	<210> 721	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 721	
10	gacaatgaag aggaga	16
	<210> 722	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 722	
	ctcaatacct gacaga	16
	<210> 723	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 723	
	tggtaaaagc cccsac	16
35	<210> 724	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 724	
45	atacattggc agacag	16
	<210> 725	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 725	
	actcatcaat aggcat	16
60	<210> 726	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 726	
10	catcacagga cttaca	16
	<210> 727	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 727	
	caagagactc actggg	16
	<210> 728	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 728	
	tgccaagaag gaccca	16
35	<210> 729	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 729	
45	gaccatgacc ctgccc	16
	<210> 730	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 730	
	tggaagcggg tcccgt	16
60	<210> 731	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 731	
10	tgctcgacga acasa	16
	<210> 732	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 732	
	cgctgaccac ccctgc	16
	<210> 733	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 733	
	cccttgccca cgcscg	16
35	<210> 734	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 734	
45	tgccgctaac cgtgcc	16
	<210> 735	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 735	
	gtggaagtca agctgc	16
60	<210> 736	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 736	
10	gccccgtgcc aggtca	16
	<210> 737	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 737	
	taggagacag ctagtg	16
	<210> 738	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 738	
	сасааacttg аасага	16
35	<210> 739	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 739	
45	cttaatatat acatcc	16
	<210> 740	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 740	
	гссаaggтса сссctt	16
60	<210> 741	

	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
5	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 741		
10	gaccagcacg acccca	16	
	<210> 742		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
15	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
20	<400> 742		
	acctaggtta ccgctg	16	
	<210> 743		
25	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 743		
	aggaatatct gactgc	16	
35	<210> 744		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
40	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 744		
45	асасagcggc сааagt	16	
	<210> 745		
	<211> 16		
50	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
55	<400> 745		
	gcagacagca tcatgg	16	
60	<210> 746		

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 746	
10	ggtcagtacc cgctgg	16
	<210> 747	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 747	
	cctatttaag gtggcg	16
	<210> 748	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 748	
	cggttaggcc ccgagt	16
35	<210> 749	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 749	
45	caaaaatgcc tgcccc	16
	<210> 750	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 750	
	gcagcacctg gcaatg	16
60	<210> 751	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 751	
10	tggacacggg tcccca	16
	<210> 752	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 752	
	cctcacccca gggcaa	16
	<210> 753	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 753	
	gtaacgatag ctaga	16
35	<210> 754	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 754	
45	tgaacatggt aggggt	16
	<210> 755	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 755	
	aggcaagagc tagga	16
60	<210> 756	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 756	
10	acgcactggt tgggct	16
	<210> 757	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 757	
	gttaaataga tcagag	16
	<210> 758	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 758	
	ccccatagcc tgcccc	16
35	<210> 759	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 759	
45	gcagatggca acggct	16
	<210> 760	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 760	
	ccatggaggg ctgaga	16
60	<210> 761	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 761	
10	accagagtg agtgag	16
	<210> 762	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 762	
	gctggcagca cccgag	16
	<210> 763	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 763	
	agctcaataa aagtca	16
35	<210> 764	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 764	
45	gaagaatcct gcctcc	16
	<210> 765	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 765	
	ttaatcaggg agcccc	16
60	<210> 766	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 766	
10	gcagagtaaa ggtggc	16
	<210> 767	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 767	
	acactgccga gtcagt	16
	<210> 768	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 768	
	gtgcgaatgt gtaccc	16
35	<210> 769	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 769	
45	ggcaggcacg cccsst	16
	<210> 770	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 770	
	tctggctcag ttctg	16
60	<210> 771	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 771	
10	aaaaatgagg agccca	16
	<210> 772	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 772	
	ttccatgcct gcaggc	16
	<210> 773	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 773	
	ggacagttgt tggccc	16
35	<210> 774	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 774	
45	gaaaagttgg ctgtaa	16
	<210> 775	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 775	
	accttctagg gtgtgg	16
60	<210> 776	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 776	
10	ctgaagtcca ggagca	16
	<210> 777	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 777	
	ggctagcacc agctcc	16
	<210> 778	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 778	
	cgcagcgggtg gaaggt	16
35	<210> 779	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 779	
45	gcgaagagcc ctcggc	16
	<210> 780	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 780	
	gggaagaagc ttccsa	16
60	<210> 781	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 781	
10	agaaagtcaa aggctc	16
	<210> 782	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 782	
	gacaccatca tcgctg	16
	<210> 783	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 783	
	ggcagacata cctgct	16
35	<210> 784	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 784	
45	ggccttaagc tgcttt	16
	<210> 785	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 785	
	atataaatct cccatc	16
60	<210> 786	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 786	
10	tcacatggtt atataa	16
	<210> 787	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 787	
	tatccccggc gggcag	16
	<210> 788	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 788	
	caggatcttg gtgagg	16
35	<210> 789	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 789	
45	cagcaggtcg ccactc	16
	<210> 790	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 790	
	agcaatgggc ctacta	16
60	<210> 791	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 791	
10	agcaacagct tcaaag	16
	<210> 792	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 792	
	ctgattaacc catggg	16
	<210> 793	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 793	
	ttacagatag aggaat	16
35	<210> 794	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 794	
45	ggacatggag tgaagc	16
	<210> 795	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 795	
	gggсаааgас agagga	16
60	<210> 796	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 796	
10	ggtagagtca ccatca	16
	<210> 797	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 797	
	tctcacagca acctgt	16
	<210> 798	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 798	
	tcctaaccsc cacaac	16
35	<210> 799	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 799	
45	tcagaggcta aatca	16
	<210> 800	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 800	
	ggcaggtggg cctggt	16
60	<210> 801	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 801	
10	ggatacattg gcagac	16
	<210> 802	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 802	
	gtgttaggag ctttca	16
	<210> 803	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 803	
	agacacatca caggac	16
35	<210> 804	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 804	
45	aaagaagcagg cactgg	16
	<210> 805	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 805	
	aaaggaaggagg aggcct	16
60	<210> 806	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 806	
10	tcgaagtcgg tgacca	16
	<210> 807	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 807	
	tgtggaagcg ggtccc	16
	<210> 808	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 808	
	gccgctgacc acccct	16
35	<210> 809	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 809	
45	acccttgcc acgccg	16
	<210> 810	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 810	
	tatgagggtg ccgcta	16
60	<210> 811	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 811	
10	acttacctat gaggt	16
	<210> 812	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 812	
	ggcttacagt ggaagt	16
	<210> 813	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 813	
	tgccccgtgc caggtc	16
35	<210> 814	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 814	
45	ссaggagccg tggсса	16
	<210> 815	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 815	
	асасааactt гаасag	16
60	<210> 816	

	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
5	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 816		
10	tcttaatata tacatc	16	
	<210> 817		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
15	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
20	<400> 817		
	gaacaaagcc aaggtc	16	
	<210> 818		
25	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 818		
	ggtgaccagc acgacc	16	
35	<210> 819		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
40	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 819		
45	ccttgatagg ccaggg	16	
	<210> 820		
	<211> 16		
50	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
55	<400> 820		
	tccactcaa atgtcc	16	
60	<210> 821		

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 821	
10	ссасасасгсг гссааа	16
	<210> 822	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 822	
	сггсасасгсг сатсат	16
	<210> 823	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 823	
	ггсасгггсгсг ссасса	16
35	<210> 824	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 824	
45	аааататтгс асасгс	16
	<210> 825	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 825	
	ггсатсггсг гтаггс	16
60	<210> 826	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 826	
10	agcattaaga ccccat	16
	<210> 827	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 827	
	ggcagcacct ggcaat	16
	<210> 828	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 828	
	gtggacacgg gtcccc	16
35	<210> 829	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 829	
45	agaagaagac ccctcc	16
	<210> 830	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 830	
	aaacaatagt aacgat	16
60	<210> 831	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 831	
10	tctgaacatg gtaggg	16
	<210> 832	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 832	
	gccccatcccc atcaga	16
	<210> 833	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 833	
	gggcatggca gcagga	16
35	<210> 834	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 834	
45	cttcagcatg sagctc	16
	<210> 835	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 835	
	tgaaaactgat ggcacc	16
60	<210> 836	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 836	
10	cagcagatgg caacgg	16
	<210> 837	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 837	
	ggccatggag ggctga	16
	<210> 838	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 838	
	aggcaccsag agtgag	16
35	<210> 839	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 839	
45	agctggcagc acccga	16
	<210> 840	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 840	
	gaacaagagc tcaata	16
60	<210> 841	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 841	
10	gggaagaatc ctgcct	16
	<210> 842	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 842	
	cattaatcag ggagcc	16
	<210> 843	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 843	
	gagcagagta aaggtg	16
35	<210> 844	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 844	
45	cacactgccg agtcag	16
	<210> 845	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 845	
	aggtttcttc ctctgt	16
60	<210> 846	

	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
5	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 846		
10	gagcttggca ggcacg	16	
	<210> 847		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
15	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
20	<400> 847		
	ttctggctca gttcct	16	
	<210> 848		
25	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 848		
	gtaaaaaatga ggagcc	16	
35	<210> 849		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
40	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 849		
45	aaaaagtcc atgcct	16	
	<210> 850		
	<211> 16		
50	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
55	<400> 850		
	ggagggacag ttgttg	16	
60	<210> 851		

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 851	
10	tagaaaagtt ggctgt	16
	<210> 852	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 852	
	ttgctggcct gtctgt	16
	<210> 853	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 853	
	gcctatgagg gtgccg	16
35	<210> 854	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 854	
45	tgccaacctg ccccat	16
	<210> 855	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 855	
	cggaaacctt ctaggg	16
60	<210> 856	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 856	
10	agctgaagtt caggag	16
	<210> 857	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 857	
	aggctagcac cagctc	16
	<210> 858	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 858	
	tggcgcagcg gtgga	16
35	<210> 859	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 859	
45	ссactacccg tcctcc	16
	<210> 860	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 860	
	cggaagaag ctccc	16
60	<210> 861	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 861	
10	ссссасааса тсссстс	16
	<210> 862	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 862	
	ааагаастгт ggacat	16
	<210> 863	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 863	
	aggcagacat acctgc	16
35	<210> 864	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 864	
45	ctgcaagctc tccagg	16
	<210> 865	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 865	
	саагагтгас ggttat	16
60	<210> 866	

	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
5	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 866		
10	tattattcac atggtt	16	
	<210> 867		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
15	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
20	<400> 867		
	gtatccccgg cgggca	16	
	<210> 868		
25	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 868		
	gcaggatctt ggtgag	16	
35	<210> 869		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
40	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 869		
45	ctccagcagg tcgcca	16	
	<210> 870		
	<211> 16		
50	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
55	<400> 870		
	atacatactt gctgtc	16	
60	<210> 871		

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 871	
10	tg gatag caa cag ct	16
	<210> 872	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 872	
	tg ctg ag ctg att aac	16
	<210> 873	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 873	
	a att att ata act ggt	16
35	<210> 874	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 874	
45	gg gcagg atg gac atg	16
	<210> 875	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 875	
	tt ccacgg ga tg ct ct	16
60	<210> 876	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 876	
10	ttaaaggatc tgggcc	16
	<210> 877	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 877	
	gtgtatgcaa agtcac	16
	<210> 878	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 878	
	agggaacagt ggctgc	16
35	<210> 879	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 879	
45	ttattgaatg gtaaga	16
	<210> 880	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 880	
	ctgcaagcat ggccag	16
60	<210> 881	

	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
5	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 881		
10	асаactggat acattg	16	
	<210> 882		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
15	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
20	<400> 882		
	cactttggtt tcttct	16	
	<210> 883		
25	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 883		
	cttatggctt cggcca	16	
35	<210> 884		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
40	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 884		
45	agataccagg agggct	16	
	<210> 885		
	<211> 16		
50	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
55	<400> 885		
	atagacaagg aaaggg	16	
60	<210> 886		

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 886	
10	cacattctcg aagtcg	16
	<210> 887	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 887	
	ggccgctgac caccss	16
	<210> 888	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 888	
	cacccttggc caccgc	16
35	<210> 889	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 889	
45	atggagagag accagc	16
	<210> 890	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 890	
	caccagagcc agtggt	16
60	<210> 891	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 891	
10	ctgccccgtg ccaggt	16
	<210> 892	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 892	
	tgtcaaatga ggtgtg	16
	<210> 893	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 893	
	atgagaaggg cacact	16
35	<210> 894	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 894	
45	aactcttaat atatac	16
	<210> 895	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 895	
	aggaacaaaag csaagg	16
60	<210> 896	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 896	
10	cggcagcggg gaccag	16
	<210> 897	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 897	
	gccttgatag gccagg	16
	<210> 898	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 898	
	agagaaagga gccsaa	16
35	<210> 899	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 899	
45	gtccasacag cggcca	16
	<210> 900	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 900	
	ggctcggcag acagca	16
60	<210> 901	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 901	
10	ggcttaaaga acatac	16
	<210> 902	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 902	
	ggcgacggct gtggcc	16
	<210> 903	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 903	
	gagcattaag acccca	16
35	<210> 904	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 904	
45	aggcagcacc tggcaa	16
	<210> 905	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 905	
	agtggacacg ggtccc	16
60	<210> 906	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 906	
10	tcacactgt gaggac	16
	<210> 907	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 907	
	aaagcaacgg gtgatg	16
	<210> 908	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 908	
	gtaagatgga aagaga	16
35	<210> 909	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 909	
45	ctgggatgct ccgtct	16
	<210> 910	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 910	
	tgcatccag acctgg	16
60	<210> 911	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 911	
10	tgctaacaac cttcag	16
	<210> 912	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 912	
	taccatgccca gtgccca	16
	<210> 913	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 913	
	cggcagcaga tggcaca	16
35	<210> 914	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 914	
45	tgccaggccca tggagg	16
	<210> 915	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 915	
	ggaggaggcca cccaga	16
60	<210> 916	

	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
5	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 916		
10	gagcagctgg cagcac	16	
	<210> 917		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
15	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
20	<400> 917		
	ggaacaagag ctcaat	16	
	<210> 918		
25	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 918		
	atccatggga agaatc	16	
35	<210> 919		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
40	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 919		
45	ctccattaat caggga	16	
	<210> 920		
	<211> 16		
50	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
55	<400> 920		
	atagagcaga gtaaag	16	
60	<210> 921		

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 921	
10	gcacactgcc gactca	16
	<210> 922	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 922	
	caggtttctt cctctg	16
	<210> 923	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 923	
	gtgagcttgg caggca	16
35	<210> 924	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 924	
45	tttctggctc agtcc	16
	<210> 925	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 925	
	ccgtaaaaat gaggag	16
60	<210> 926	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 926	
10	ggaaaaagtt ccatgc	16
	<210> 927	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 927	
	aaggagggac agttgt	16
	<210> 928	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 928	
	tctagaaaag ttggct	16
35	<210> 929	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 929	
45	acggatcctt ggcgca	16
	<210> 930	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 930	
	tcaaggccag ctccag	16
60	<210> 931	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 931	
10	acttgctggc ctgtct	16
	<210> 932	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 932	
	ctccaggcct atgagg	16
	<210> 933	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 933	
	tgcggaacc ttctag	16
35	<210> 934	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 934	
45	gaggactgtg caggag	16
	<210> 935	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 935	
	aaggctagca ccagct	16
60	<210> 936	

	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
5	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 936		
10	ggatactctg gcagtg	16	
	<210> 937		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
15	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
20	<400> 937		
	gaaaaagcta gtggtc	16	
	<210> 938		
25	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 938		
	cttgaaatgc ccttc	16	
35	<210> 939		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
40	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 939		
45	tacatttcag acggtg	16	
	<210> 940		
	<211> 16		
50	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
55	<400> 940		
	attatagcag ccacta	16	
60	<210> 941		

	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
5	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 941		
10	atttattcag ctcacg	16	
	<210> 942		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
15	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
20	<400> 942		
	tgggaaagtc aagagt	16	
	<210> 943		
25	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 943		
	gccaactatt attatt	16	
35	<210> 944		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
40	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 944		
45	ggtatccscg gcgggc	16	
	<210> 945		
	<211> 16		
50	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
55	<400> 945		
	tcaggatct tggatga	16	
60	<210> 946		

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 946	
10	gataagtgct caatac	16
	<210> 947	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 947	
	ctggatagca acagct	16
	<210> 948	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 948	
	cgccacaggc ctggt	16
35	<210> 949	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 949	
45	ccaattatta taactg	16
	<210> 950	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 950	
	agccaggctg tgccaa	16
60	<210> 951	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 951	
10	ctccagggtc cacggg	16
	<210> 952	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 952	
	attaaaggat ctggtc	16
	<210> 953	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 953	
	cagacatatg caaggt	16
35	<210> 954	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 954	
45	gsssaaggga gagga	16
	<210> 955	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 955	
	gttattattg aatggt	16
60	<210> 956	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 956	
10	caggaggctg саагса	16
	<210> 957	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 957	
	саггаагсаг сссааг	16
	<210> 958	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 958	
	сгссасггаг саггс	16
35	<210> 959	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 959	
45	ссааататгс тгсага	16
	<210> 960	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 960	
	агагасагга агггс	16
60	<210> 961	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 961	
10	сасагаааст асагаг	16
	<210> 962	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 962	
	gggcacattc tcgaag	16
	<210> 963	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 963	
	сggccgctga ссaccc	16
35	<210> 964	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 964	
45	gcacccttgг ссacgc	16
	<210> 965	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 965	
	ссagatggag агагac	16
60	<210> 966	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 966	
10	ggctagtggg ctgcct	16
	<210> 967	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 967	
	ccctgccccg tgccag	16
	<210> 968	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 968	
	gcctaaccga gctctg	16
35	<210> 969	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 969	
45	gaggaatgag aagggc	16
	<210> 970	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 970	
	ccgcacggtc acatga	16
60	<210> 971	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 971	
10	gtgccасааg ааgссс	16
	<210> 972	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 972	
	gaagttgccg gcagcg	16
	<210> 973	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 973	
	taaattcggc cgccag	16
35	<210> 974	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 974	
45	aaagaggtcc acacag	16
	<210> 975	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 975	
	ctgtagcat cacggt	16
60	<210> 976	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 976	
10	ggccaggggtg agctcc	16
	<210> 977	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 977	
	gagagaggag ggctta	16
	<210> 978	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 978	
	aaaacagctg cсаасс	16
35	<210> 979	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 979	
45	cgggсgасgg ctgtgg	16
	<210> 980	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 980	
	асасgagcat тааgас	16
60	<210> 981	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 981	
10	gcaggcagca cctggc	16
	<210> 982	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 982	
	cagtggacac gggctc	16
	<210> 983	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 983	
	ctgcaagtca ggcttg	16
35	<210> 984	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 984	
45	tttaaagcaa cgggtg	16
	<210> 985	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 985	
	agctacactg aggctc	16
60	<210> 986	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 986	
10	gactttgcat tccaga	16
	<210> 987	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 987	
	ggcagaggaа agccag	16
	<210> 988	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 988	
	tgtcacattc cagggc	16
35	<210> 989	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 989	
45	agatagacag atgcct	16
	<210> 990	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 990	
	cgccaggtgc cggctc	16
60	<210> 991	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 991	
10	gcggaagcat ccccat	16
	<210> 992	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 992	
	ccccacagtg agggag	16
	<210> 993	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 993	
	acattgggag sagctg	16
35	<210> 994	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 994	
45	cggaacaaga gctcaa	16
	<210> 995	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 995	
	ccctatccat gggaag	16
60	<210> 996	

	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
5	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 996		
10	agctaagcct ccatta	16	
	<210> 997		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
15	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
20	<400> 997		
	gcatagagca gagtaa	16	
	<210> 998		
25	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 998		
	tgcacactgc cagatc	16	
35	<210> 999		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
40	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 999		
45	ccaggtttct tcctct	16	
	<210> 1000		
	<211> 16		
50	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
55	<400> 1000		
	tgtgagcttg gcaggc	16	
60	<210> 1001		

	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
5	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 1001		
10	gtttctggct cagttc	16	
	<210> 1002		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
15	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
20	<400> 1002		
	accgtaaaa atgagg	16	
	<210> 1003		
25	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 1003		
	acggaaaaag ttccat	16	
35	<210> 1004		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
40	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 1004		
45	ctcaaggagg gacagt	16	
	<210> 1005		
	<211> 16		
50	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
55	<400> 1005		
	aaacaggtct agaaaa	16	
60	<210> 1006		

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1006	
10	cacttgctgg cctgtc	16
	<210> 1007	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1007	
	ctccacggat ccttgg	16
	<210> 1008	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1008	
	ttcaaggcca gctcca	16
35	<210> 1009	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1009	
45	ataaactcca ggccta	16
	<210> 1010	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1010	
	cgtcgctgcg gaaacc	16
60	<210> 1011	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1011	
10	gtccacgscg gcggcg	16
	<210> 1012	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1012	
	caaggctagc accagc	16
	<210> 1013	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1013	
	gaaatctggg caggat	16
35	<210> 1014	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1014	
45	caccacagct agtgag	16
	<210> 1015	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1015	
	cactatttcc agaaca	16
60	<210> 1016	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1016	
10	aataatctca tgtcag	16
	<210> 1017	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1017	
	caaattatag cagcca	16
	<210> 1018	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1018	
	gattattca gctcat	16
35	<210> 1019	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1019	
45	ccacagtacc tatgac	16
	<210> 1020	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1020	
	caaatgcgga csaaaa	16
60	<210> 1021	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1021	
10	aggtatcccc ggcggg	16
	<210> 1022	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1022	
	atgcaggatc ttggtg	16
	<210> 1023	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1023	
	cgataagtgc tcaata	16
35	<210> 1024	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1024	
45	aaagaaggga cttcac	16
	<210> 1025	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1025	
	acttagacta cgggtt	16
60	<210> 1026	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1026	
10	tccttaaatg aatgtt	16
	<210> 1027	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1027	
	cttgatcagg ctggga	16
	<210> 1028	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1028	
	ggtaatccgc tccagg	16
35	<210> 1029	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1029	
45	tcccattaaa ggatct	16
	<210> 1030	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1030	
	acacatgacc gaccag	16
60	<210> 1031	

	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
5	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 1031		
10	ctccagcca gccctt	16	
	<210> 1032		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
15	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
20	<400> 1032		
	tctggatata ctgttg	16	
	<210> 1033		
25	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 1033		
	ggtcaggagg ctgcaa	16	
35	<210> 1034		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
40	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 1034		
45	tgctcaggaa gcagcc	16	
	<210> 1035		
	<211> 16		
50	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
55	<400> 1035		
	ccctaaggcc tccagt	16	
60	<210> 1036		

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1036	
10	ctgaacagca cctctg	16
	<210> 1037	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1037	
	ttagagacag gaagct	16
	<210> 1038	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1038	
	cttatagta acacac	16
35	<210> 1039	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1039	
45	ctcctcgggc acattc	16
	<210> 1040	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1040	
	ccggccgctg accacc	16
60	<210> 1041	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1041	
10	ggcacccttg gccacg	16
	<210> 1042	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1042	
	gsscaagcca cctccc	16
	<210> 1043	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1043	
	aggaagctct cagggc	16
35	<210> 1044	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1044	
45	agcccctgcc ccgtgc	16
	<210> 1045	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1045	
	ggcctaacgc agctct	16
60	<210> 1046	

	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
5	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 1046		
10	aggcассаag aggatg	16	
	<210> 1047		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
15	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
20	<400> 1047		
	gcggattca gactg	16	
	<210> 1048		
25	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 1048		
	ccggaagtg ccggca	16	
35	<210> 1049		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
40	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 1049		
45	cgtgccасаа gaagcc	16	
	<210> 1050		
	<211> 16		
50	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
55	<400> 1050		
	gcctttaaаt tcggcc	16	
60	<210> 1051		

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1051	
10	gсаааgaggт ссасас	16
	<210> 1052	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1052	
	ggсactggag gtcccg	16
	<210> 1053	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1053	
	ctсаactcgг ссaggг	16
35	<210> 1054	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1054	
45	taggagagag gagggc	16
	<210> 1055	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1055	
	gсаааасagс tgссаа	16
60	<210> 1056	

	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
5	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 1056		
10	gcagcgggscg acggct	16	
	<210> 1057		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
15	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
20	<400> 1057		
	ctctcacacg agcatt	16	
	<210> 1058		
25	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 1058		
	agcaggsacg acctgg	16	
35	<210> 1059		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
40	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 1059		
45	gcagtggaca cgggtc	16	
	<210> 1060		
	<211> 16		
50	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
55	<400> 1060		
	gtatggaact gcaagt	16	
60	<210> 1061		

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1061	
10	attttaaaagc aacggg	16
	<210> 1062	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1062	
	aaacctaataa tagtgg	16
	<210> 1063	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1063	
	gggcaagagga aagcca	16
35	<210> 1064	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1064	
45	ttccatgctc ctgac	16
	<210> 1065	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1065	
	atacactcag gtttct	16
60	<210> 1066	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1066	
10	accsaggcgg ttctgc	16
	<210> 1067	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1067	
	gtcactggag ctctgc	16
	<210> 1068	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1068	
	aaaggcggaa gcatcc	16
35	<210> 1069	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1069	
45	gtgaaatgcc ccacag	16
	<210> 1070	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1070	
	gcacattggg agcagc	16
60	<210> 1071	

	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
5	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 1071		
10	асgгаасааg агtса	16	
	<210> 1072		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
15	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
20	<400> 1072		
	саасgатgtt tgtccc	16	
	<210> 1073		
25	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 1073		
	гаааgстааg cctcca	16	
35	<210> 1074		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
40	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 1074		
45	tggcatagag саgаgt	16	
	<210> 1075		
	<211> 16		
50	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
55	<400> 1075		
	ctgcacactg ccgagt	16	
60	<210> 1076		

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1076	
10	tccaggtttc ttcctc	16
	<210> 1077	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1077	
	gtgtgagctt ggcagg	16
	<210> 1078	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1078	
	cgtttctggc tcagtt	16
35	<210> 1079	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1079	
45	tgttacccgt aaaaat	16
	<210> 1080	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1080	
	taacggaaaa agttcc	16
60	<210> 1081	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1081	
10	tgctcaagga gggaca	16
	<210> 1082	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1082	
	саааасaggт ctagaа	16
	<210> 1083	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1083	
	cttcaaggcc agctcc	16
35	<210> 1084	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1084	
45	acacttgctg gcctgt	16
	<210> 1085	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1085	
	ctgcaaccat gagcgc	16
60	<210> 1086	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1086	
10	ctagaggccg tgcgcg	16
	<210> 1087	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1087	
	gcaaggctag caccag	16
	<210> 1088	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1088	
	gaaactggga aatctg	16
35	<210> 1089	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1089	
45	gtcaagcacc acagct	16
	<210> 1090	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1090	
	cctcaagggc ttggtt	16
60	<210> 1091	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1091	
10	aatctatgca gcaaaa	16
	<210> 1092	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1092	
	aacaaattat agcagc	16
	<210> 1093	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1093	
	gaccacagta cctatg	16
35	<210> 1094	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1094	
45	accaaagtcg gaccaa	16
	<210> 1095	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1095	
	ggcaacctcc acggat	16
60	<210> 1096	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1096	
10	gaggtatccc cggcgg	16
	<210> 1097	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1097	
	catgcaggat cttggt	16
	<210> 1098	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1098	
	tgcttggtac ccgata	16
35	<210> 1099	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1099	
45	cctaagaag ggactt	16
	<210> 1100	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1100	
	aggcattgac ttgtca	16
60	<210> 1101	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1101	
10	tacctagcat ctgctg	16
	<210> 1102	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1102	
	acagactagg agcctg	16
	<210> 1103	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1103	
	ccgcccggta ccgtgg	16
35	<210> 1104	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1104	
45	aggcatccca gacagg	16
	<210> 1105	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1105	
	gcacacatga ccgacc	16
60	<210> 1106	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1106	
10	ccscatgcca gccsa	16
	<210> 1107	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1107	
	attaatcttc tggata	16
	<210> 1108	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1108	
	ggacagggtc aggagg	16
35	<210> 1109	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1109	
45	ggatacaggt gctcag	16
	<210> 1110	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1110	
	асасасactg tctacc	16
60	<210> 1111	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1111	
10	cctcaggtgg aatcag	16
	<210> 1112	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1112	
	gaataacagt gatgtc	16
	<210> 1113	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1113	
	accttatagt taacac	16
35	<210> 1114	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1114	
45	tcctcctcgg gcacat	16
	<210> 1115	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1115	
	cccggccgct gaccac	16
60	<210> 1116	

	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
5	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 1116		
10	tggcaccctt ggccac	16	
	<210> 1117		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
15	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
20	<400> 1117		
	ggtcaaggct gaactc	16	
	<210> 1118		
25	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 1118		
	taggaaagtc tcaggg	16	
35	<210> 1119		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
40	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 1119		
45	aggcaatagt gactgt	16	
	<210> 1120		
	<211> 16		
50	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
55	<400> 1120		
	ctggagactg gaggcc	16	
60	<210> 1121		

	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
5	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 1121		
10	gaaagagagg сассаа	16	
	<210> 1122		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
15	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
20	<400> 1122		
	tgcgatttc agactt	16	
	<210> 1123		
25	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 1123		
	gaataaactc caggcc	16	
35	<210> 1124		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
40	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 1124		
45	gtagaggcag gcatcg	16	
	<210> 1125		
	<211> 16		
50	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
55	<400> 1125		
	sagaagggtt cggcct	16	
60	<210> 1126		

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1126	
10	ggctttgttt gcttga	16
	<210> 1127	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1127	
	gggcaaagag gtccac	16
	<210> 1128	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1128	
	catcaggcct acttca	16
35	<210> 1129	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1129	
45	gagaagtgga tcagtc	16
	<210> 1130	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1130	
	tgcaaaaagg gcctgg	16
60	<210> 1131	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1131	
10	ctgcaaaaca gctgcc	16
	<210> 1132	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1132	
	gcgcagcggg cgcacg	16
	<210> 1133	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1133	
	atccagccag ctccac	16
35	<210> 1134	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1134	
45	tagcaggcag cacctg	16
	<210> 1135	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1135	
	ggcagtgac acgggt	16
60	<210> 1136	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1136	
10	ggcagaacca gagtat	16
	<210> 1137	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1137	
	caatagtgc ctatac	16
	<210> 1138	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1138	
	agacacaccc attggc	16
35	<210> 1139	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1139	
45	ggccgggatt ccatgc	16
	<210> 1140	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1140	
	acgcagcacc ccaccc	16
60	<210> 1141	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1141	
10	aaggagagtt atacas	16
	<210> 1142	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1142	
	ggacacaacc gtgtat	16
	<210> 1143	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1143	
	accatcctg ggatgg	16
35	<210> 1144	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1144	
45	ggaaaggcgg aagcat	16
	<210> 1145	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1145	
	ttgaatggtg aaatgc	16
60	<210> 1146	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1146	
10	cggcacattg ggagca	16
	<210> 1147	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1147	
	casggaasa gagctc	16
	<210> 1148	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1148	
	ccccaacgat gtttgt	16
35	<210> 1149	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1149	
45	caaaaagcta agcctc	16
	<210> 1150	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1150	
	gcacagcctg gcatag	16
60	<210> 1151	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1151	
10	actgcacact gccgag	16
	<210> 1152	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1152	
	gtccaggtt tctcc	16
	<210> 1153	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1153	
	tgtgtgagct tggcag	16
35	<210> 1154	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1154	
45	agccagccca atctgc	16
	<210> 1155	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1155	
	cctcactgtt acccgt	16
60	<210> 1156	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1156	
10	gataacgga aaagtt	16
	<210> 1157	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1157	
	ataaatgtct gcttgc	16
	<210> 1158	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1158	
	agcaaaacag gtctag	16
35	<210> 1159	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1159	
45	actcaaggc sagctc	16
	<210> 1160	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1160	
	aactgaacgg cggcgc	16
60	<210> 1161	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1161	
10	acctagaggc cgtgcg	16
	<210> 1162	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1162	
	cgcaaggcta gcacca	16
	<210> 1163	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1163	
	ggcagggcag aaactg	16
35	<210> 1164	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1164	
45	tcaaggataa gtgact	16
	<210> 1165	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1165	
	agaaacatcc tcaagg	16
60	<210> 1166	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1166	
10	taatctatgc agcaaa	16
	<210> 1167	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1167	
	ccaaattcc acatga	16
	<210> 1168	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1168	
	aaggaatacc tgaagg	16
35	<210> 1169	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1169	
45	cctcagatac ctctgc	16
	<210> 1170	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1170	
	gtatagtaga tgataa	16
60	<210> 1171	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1171	
10	tgccaggcaa cctcca	16
	<210> 1172	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1172	
	tgaggtatcc ccggcg	16
	<210> 1173	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1173	
	acatgcagga tcttgg	16
35	<210> 1174	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1174	
45	agccagtagt tactgt	16
	<210> 1175	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1175	
	gaagatgtga catcca	16
60	<210> 1176	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1176	
10	gagcagactg atgga	16
	<210> 1177	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1177	
	gtggtaacag cctcct	16
	<210> 1178	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1178	
	ggacagacta ggagcc	16
35	<210> 1179	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1179	
45	attcatccgc ccggt	16
	<210> 1180	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1180	
	aggtaggcag aggc	16
60	<210> 1181	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1181	
10	ggccgggtca gсасас	16
	<210> 1182	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1182	
	ggcccatgct tgtggc	16
	<210> 1183	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1183	
	aggaatggat таатс	16
35	<210> 1184	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1184	
45	tctaagtсa ggcggт	16
	<210> 1185	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1185	
	сagсаaggтg gссаgа	16
60	<210> 1186	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1186	
10	gcacagtccg aactgt	16
	<210> 1187	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1187	
	gcggaatgg cctggc	16
	<210> 1188	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1188	
	ggagaataac agtgat	16
35	<210> 1189	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1189	
45	aaccttatag ttaaca	16
	<210> 1190	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1190	
	gtcctcctcg ggcaca	16
60	<210> 1191	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1191	
10	cacacttgct ggcctg	16
	<210> 1192	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1192	
	tcccggccgc tgacca	16
	<210> 1193	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1193	
	ctggcacccct tggcca	16
35	<210> 1194	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1194	
45	agacatcacc ggattt	16
	<210> 1195	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1195	
	ctgtaggaaa gtctca	16
60	<210> 1196	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1196	
10	ggacacacaa tcacct	16
	<210> 1197	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1197	
	cagtaacagt tctaac	16
	<210> 1198	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1198	
	cttattatcc ctttcc	16
35	<210> 1199	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1199	
45	tcaaattctg cagga	16
	<210> 1200	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1200	
	ccgaataaac tccagg	16
60	<210> 1201	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1201	
10	gagtagaggc aggcac	16
	<210> 1202	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1202	
	ссaaagccag aagggt	16
	<210> 1203	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1203	
	ttctaagtgc cacggg	16
35	<210> 1204	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1204	
45	caatgatgtc ctcccc	16
	<210> 1205	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1205	
	tccgatcaa atgtcc	16
60	<210> 1206	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1206	
10	gcagagaagt ggatca	16
	<210> 1207	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1207	
	tgccaacctg caaaaa	16
	<210> 1208	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1208	
	atacagtcct gcaaaa	16
35	<210> 1209	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1209	
45	agctcagcag ctctc	16
	<210> 1210	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1210	
	atccaggagg csaaga	16
60	<210> 1211	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1211	
10	gggtagcagg cagcac	16
	<210> 1212	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1212	
	tggcagtgga cacggg	16
	<210> 1213	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1213	
	ggagaagtaa ggtcac	16
35	<210> 1214	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1214	
45	gtcaatagtt gcctat	16
	<210> 1215	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1215	
	gttcaagggt aagccg	16
60	<210> 1216	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1216	
10	tggcacaaac tgacac	16
	<210> 1217	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1217	
	ttaagagtgg actcct	16
	<210> 1218	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1218	
	ссааagtгса гасggc	16
35	<210> 1219	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1219	
45	ggccacggtc acctgc	16
	<210> 1220	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1220	
	ccccagacac ccatcc	16
60	<210> 1221	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1221	
10	ccggaaggs ggaagc	16
	<210> 1222	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1222	
	gcacagctcg acctgt	16
	<210> 1223	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1223	
	ggacatcggc acattg	16
35	<210> 1224	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1224	
45	gcacggaaca agagct	16
	<210> 1225	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1225	
	tttcacactc accccc	16
60	<210> 1226	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1226	
10	atccagaaag ctaagc	16
	<210> 1227	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1227	
	tgctagcaca gcctgg	16
	<210> 1228	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1228	
	cactgcacac tgccga	16
35	<210> 1229	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1229	
45	ggtccaggt ttcttc	16
	<210> 1230	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1230	
	ctgtgtgagc ttggca	16
60	<210> 1231	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1231	
10	tcagagccag cccaat	16
	<210> 1232	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1232	
	gagcttcctg gtctgt	16
	<210> 1233	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1233	
	gtgataacgg aaaaag	16
35	<210> 1234	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1234	
45	agataaatgt ctgctt	16
	<210> 1235	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1235	
	ttcaagttac aaaagc	16
60	<210> 1236	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1236	
10	gsaacttcaa ggccag	16
	<210> 1237	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1237	
	agccagtctc actgcc	16
	<210> 1238	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1238	
	gctgacggtg cccatg	16
35	<210> 1239	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1239	
45	gaacgcaagg ctacga	16
	<210> 1240	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1240	
	ccaaatcgga acccas	16
60	<210> 1241	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1241	
10	acagaacttt cccttc	16
	<210> 1242	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1242	
	taaattcgat tccsac	16
	<210> 1243	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1243	
	aggcagtaat gggсаа	16
35	<210> 1244	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1244	
45	tccaacactg aggacc	16
	<210> 1245	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1245	
	aaaggсааса ctcttt	16
60	<210> 1246	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1246	
10	caatatttac tgggtg	16
	<210> 1247	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1247	
	cttacaatt acaaca	16
	<210> 1248	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1248	
	tctgactgcg agaggt	16
35	<210> 1249	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1249	
45	tggtaggta tccccg	16
	<210> 1250	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1250	
	aagacatgca ggatct	16
60	<210> 1251	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1251	
10	gaccaatggg ttgat	16
	<210> 1252	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1252	
	gagaataccc agtccc	16
	<210> 1253	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1253	
	gctcaaggga aaggcc	16
35	<210> 1254	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1254	
45	ggacaagagt gcatca	16
	<210> 1255	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1255	
	ggccttacct gatcaa	16
60	<210> 1256	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1256	
10	ctagaaccct tcattc	16
	<210> 1257	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1257	
	tctcacctgg ttgga	16
	<210> 1258	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1258	
	gttaagagtg cagggt	16
35	<210> 1259	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1259	
45	ccgtaggtct tggcta	16
	<210> 1260	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1260	
	agctgtacct ggggtc	16
60	<210> 1261	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1261	
10	cctagaggaа ccacta	16
	<210> 1262	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1262	
	acatgaattt caggca	16
	<210> 1263	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1263	
	tctcagccag gссaaа	16
35	<210> 1264	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1264	
45	ccctattata gccttt	16
	<210> 1265	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1265	
	ctccaccagg ctgcct	16
60	<210> 1266	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1266	
10	ccggtcctcc tcgggc	16
	<210> 1267	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1267	
	ccatcacacg gccgtg	16
	<210> 1268	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1268	
	tgtcacactt gctggc	16
35	<210> 1269	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1269	
45	ggcatcccg cgcgtg	16
	<210> 1270	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1270	
	gcaggctgcg catgct	16
60	<210> 1271	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1271	
10	tgcaagcaga agatag	16
	<210> 1272	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1272	
	caggaactga cctgac	16
	<210> 1273	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1273	
	tacagctgct agttat	16
35	<210> 1274	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1274	
45	gtgcaggcca tggctc	16
	<210> 1275	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1275	
	atatacgaac tcaggg	16
60	<210> 1276	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1276	
10	ggccttaaga gaacag	16
	<210> 1277	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1277	
	gaccagctgg ctttc	16
	<210> 1278	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1278	
	сссаааgagt attggg	16
35	<210> 1279	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1279	
45	aactattcgg tgtatc	16
	<210> 1280	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1280	
	сссаactgtg atgacc	16
60	<210> 1281	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1281	
10	саааgсaggt gctgca	16
	<210> 1282	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1282	
	aggtaagaca gcctcc	16
	<210> 1283	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1283	
	gatgacatct ttggca	16
35	<210> 1284	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1284	
45	gaccatacag tcctgc	16
	<210> 1285	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1285	
	gagaaactgg agcagc	16
60	<210> 1286	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1286	
10	tagcagatcg ctgacc	16
	<210> 1287	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1287	
	actcaagcac cctcat	16
	<210> 1288	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1288	
	catgctggcc tcagct	16
35	<210> 1289	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1289	
45	tggtggcagt ggacac	16
	<210> 1290	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1290	
	aatgaggcag gtaata	16
60	<210> 1291	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1291	
10	cctcagggca ccatcc	16
	<210> 1292	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1292	
	gggaaaacac catctt	16
	<210> 1293	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1293	
	agcatctacc tggcaa	16
35	<210> 1294	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1294	
45	gtgtacccag ggcaag	16
	<210> 1295	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1295	
	aagcacatgt ctacgcg	16
60	<210> 1296	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1296	
10	agtcagggtc sagccc	16
	<210> 1297	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1297	
	cattttaag ctacgc	16
	<210> 1298	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1298	
	ctcaagggcc aggcса	16
35	<210> 1299	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1299	
45	gcacccgagc acagct	16
	<210> 1300	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1300	
	gccccggac atcggc	16
60	<210> 1301	

	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
5	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 1301		
10	ctggcacgga асаага	16	
	<210> 1302		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
15	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
20	<400> 1302		
	gatgagggcc atcagc	16	
	<210> 1303		
25	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 1303		
	ggctagatgc catcca	16	
35	<210> 1304		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
40	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 1304		
45	ccgcaggcca cctttg	16	
	<210> 1305		
	<211> 16		
50	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
55	<400> 1305		
	agacagtgca tgcacc	16	
60	<210> 1306		

	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
5	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 1306		
10	tctggtcca ggttc	16	
	<210> 1307		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
15	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
20	<400> 1307		
	ttcctgctgt gtgagc	16	
	<210> 1308		
25	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 1308		
	аагааgaggc ttggct	16	
35	<210> 1309		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
40	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 1309		
45	сaccgagctt cctggt	16	
	<210> 1310		
	<211> 16		
50	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
55	<400> 1310		
	gtgaatcagg cctggg	16	
60	<210> 1311		

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1311	
10	ggacagaccs aaaaga	16
	<210> 1312	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1312	
	tgctacaaaa cccaga	16
	<210> 1313	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1313	
	cccgagccag tctcac	16
35	<210> 1314	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1314	
45	cctggagctg acggtg	16
	<210> 1315	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1315	
	ggaacgcaag gctagc	16
60	<210> 1316	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1316	
10	ttccaaacca aatcgg	16
	<210> 1317	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1317	
	ggacaaaaact gsaagt	16
	<210> 1318	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1318	
	ttctaaattc gattcc	16
35	<210> 1319	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1319	
45	ttagaagggc agtaat	16
	<210> 1320	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1320	
	саaggacggc ассааg	16
60	<210> 1321	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1321	
10	gaagggatga ctaagt	16
	<210> 1322	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1322	
	aggaaacctt ggacct	16
	<210> 1323	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1323	
	cctacttaca aattac	16
35	<210> 1324	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1324	
45	gggcagtgcg ctctga	16
	<210> 1325	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1325	
	ttggtgaggt atcccc	16
60	<210> 1326	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1326	
10	gaagacatgc aggatc	16
	<210> 1327	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1327	
	ggcagacca tgggtt	16
	<210> 1328	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1328	
	taagatttga agcact	16
35	<210> 1329	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1329	
45	ctgaactgta agctca	16
	<210> 1330	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1330	
	ggcactagca ggagtt	16
60	<210> 1331	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1331	
10	atggattcag ctcaga	16
	<210> 1332	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1332	
	tccaactaga accctt	16
	<210> 1333	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1333	
	cactgaagag gtctca	16
35	<210> 1334	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1334	
45	aggaacstga agatca	16
	<210> 1335	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1335	
	taataatgcc cccgta	16
60	<210> 1336	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1336	
10	agttagccca ggtgag	16
	<210> 1337	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1337	
	cgccacccta gagga	16
	<210> 1338	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1338	
	agcaattcag tggctg	16
35	<210> 1339	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1339	
45	ctccagcgca ggtctc	16
	<210> 1340	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1340	
	gtgtaaaata aagccc	16
60	<210> 1341	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1341	
10	ggagatacac ctccac	16
	<210> 1342	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1342	
	tcccgtcctc ctcggg	16
	<210> 1343	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1343	
	ggacagtgac agctgg	16
35	<210> 1344	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1344	
45	ctgtcacact tgctgg	16
	<210> 1345	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1345	
	cacgccggca tcccgg	16
60	<210> 1346	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1346	
10	gcgcaggctg cgcattg	16
	<210> 1347	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1347	
	atgcaagtga gtgagt	16
	<210> 1348	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1348	
	ggaaagaaca gcctcc	16
35	<210> 1349	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1349	
45	gatacagaca cccacc	16
	<210> 1350	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1350	
	taccataact ccccas	16
60	<210> 1351	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1351	
10	atcaaaatag ccaacc	16
	<210> 1352	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1352	
	gaagacggag taaggc	16
	<210> 1353	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1353	
	ggctggacca gctggc	16
35	<210> 1354	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1354	
45	ggcccaaga gtattg	16
	<210> 1355	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1355	
	gaaactattc ggtgta	16
60	<210> 1356	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1356	
10	ggcattggtg gccccca	16
	<210> 1357	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1357	
	tgtgacacaa agcagg	16
	<210> 1358	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1358	
	cgaaggtaag ccgcct	16
35	<210> 1359	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1359	
45	cctcattgat gacatc	16
	<210> 1360	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1360	
	tgaccataca gtcctg	16
60	<210> 1361	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1361	
10	gctcgccscg ccgctt	16
	<210> 1362	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1362	
	ggctgagtcc agagta	16
	<210> 1363	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1363	
	gaaatgggaa tctgct	16
35	<210> 1364	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1364	
45	ccatgctggc ctcagc	16
	<210> 1365	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1365	
	cagctataga gcggca	16
60	<210> 1366	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1366	
10	gaacagctca gcctca	16
	<210> 1367	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1367	
	agccttagtt tctcag	16
	<210> 1368	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1368	
	tccsagtggg agctgc	16
35	<210> 1369	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1369	
45	ссасagcatc tacctg	16
	<210> 1370	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1370	
	ссaggaagag sacctg	16
60	<210> 1371	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1371	
10	agaaagcaca tgtcta	16
	<210> 1372	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1372	
	agccagtcag ggtcca	16
	<210> 1373	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1373	
	aaccatttta aagctc	16
35	<210> 1374	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1374	
45	cactcaaggg ccaggc	16
	<210> 1375	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1375	
	agcaccsgag cacagc	16
60	<210> 1376	

	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
5	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 1376		
10	agtcattctg cccacg	16	
	<210> 1377		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
15	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
20	<400> 1377		
	cctggcacgg aacaag	16	
	<210> 1378		
25	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 1378		
	gagatgaggg ccatca	16	
35	<210> 1379		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
40	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 1379		
45	gcgcacctgt ctccag	16	
	<210> 1380		
	<211> 16		
50	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
55	<400> 1380		
	tcctaggtga tggctc	16	
60	<210> 1381		

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1381	
10	tgagacagtg catgca	16
	<210> 1382	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1382	
	ctctggttc aggttt	16
	<210> 1383	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1383	
	gttcctgctg tgtgag	16
35	<210> 1384	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1384	
45	gtaagaagag gcttgg	16
	<210> 1385	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1385	
	tcaccgagct tcctgg	16
60	<210> 1386	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1386	
10	ggccagtgaatcaggc	16
	<210> 1387	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1387	
	agagaggaca gaccca	16
	<210> 1388	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1388	
	aaatgctaca aaaccc	16
35	<210> 1389	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1389	
45	ggcaacttca aggcga	16
	<210> 1390	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1390	
	cgctgctgca acgacg	16
60	<210> 1391	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1391	
10	accaggaccg cctgga	16
	<210> 1392	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1392	
	cggaacgcaa ggctag	16
	<210> 1393	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1393	
	gtcataaaga aattgc	16
35	<210> 1394	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1394	
45	tggcagaatt ttcccc	16
	<210> 1395	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1395	
	tttcattcta aattcg	16
60	<210> 1396	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1396	
10	ctttaccsa agcctt	16
	<210> 1397	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1397	
	catagcgga gaactt	16
	<210> 1398	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1398	
	gcagaaggga tgacta	16
35	<210> 1399	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1399	
45	agccaggaaa ccgtgg	16
	<210> 1400	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1400	
	ccctacttac aaatta	16
60	<210> 1401	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1401	
10	aggcggcgagg sagtgc	16
	<210> 1402	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1402	
	cttggtgagg tatccc	16
	<210> 1403	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1403	
	ggaagacatg caggat	16
35	<210> 1404	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1404	
45	aggcagacca atgggt	16
	<210> 1405	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1405	
	ctagaagggtg gtgcag	16
60	<210> 1406	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1406	
10	ccatagtcaa ctgtac	16
	<210> 1407	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1407	
	agccaatggg aggcac	16
	<210> 1408	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1408	
	gggcaacttc aaggcc	16
35	<210> 1409	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1409	
45	gggcagagca aatgga	16
	<210> 1410	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1410	
	gttcacccca agctct	16
60	<210> 1411	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1411	
10	ctccactgaa gaggtc	16
	<210> 1412	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1412	
	gatttaaccc tccaaa	16
	<210> 1413	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1413	
	gttaataatg cccccg	16
35	<210> 1414	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1414	
45	gctgagtag cccagg	16
	<210> 1415	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1415	
	aaacagtgtc cgccac	16
60	<210> 1416	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1416	
10	tacagagcaa ttcagt	16
	<210> 1417	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1417	
	tgccaggcag gtccag	16
	<210> 1418	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1418	
	caatatctaa caataa	16
35	<210> 1419	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1419	
45	gtctaggaga tacacc	16
	<210> 1420	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1420	
	gtcccgtcct cctcgg	16
60	<210> 1421	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1421	
10	aatcagcagg tggctg	16
	<210> 1422	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1422	
	actgtcacac ttgctg	16
	<210> 1423	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1423	
	gssacgsscg catccc	16
35	<210> 1424	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1424	
45	agcascgcsa ggctgc	16
	<210> 1425	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1425	
	ccacatctgc ctggcc	16
60	<210> 1426	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1426	
10	tgccagggtca tgcaat	16
	<210> 1427	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1427	
	gggatacaga caccsa	16
	<210> 1428	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1428	
	ccataccata actccc	16
35	<210> 1429	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1429	
45	caattacacc agcaat	16
	<210> 1430	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1430	
	ctgcgaaaat attttt	16
60	<210> 1431	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1431	
10	ссасaggctg gaccag	16
	<210> 1432	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1432	
	cctcaaccgc tcccat	16
	<210> 1433	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1433	
	gagataggaa actatt	16
35	<210> 1434	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1434	
45	ggtcaccggc tggctc	16
	<210> 1435	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1435	
	tcccactctg tgacac	16
60	<210> 1436	

	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
5	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 1436		
10	acagacacta agctct	16	
	<210> 1437		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
15	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
20	<400> 1437		
	ggcctcattg atgaca	16	
	<210> 1438		
25	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 1438		
	ctgaccatac agtcct	16	
35	<210> 1439		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
40	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 1439		
45	ctccatgcgc tcgccc	16	
	<210> 1440		
	<211> 16		
50	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
55	<400> 1440		
	ctagagatgg ctgagt	16	
60	<210> 1441		

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1441	
10	acggaaatgg gaatct	16
	<210> 1442	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1442	
	gtcccatgc tggcct	16
	<210> 1443	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1443	
	atacagagat gttaag	16
35	<210> 1444	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1444	
45	tctattcca ggctgg	16
	<210> 1445	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1445	
	agctgaccag ctgtgt	16
60	<210> 1446	

	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
5	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 1446		
10	tgccaaggtc ctccac	16	
	<210> 1447		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
15	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
20	<400> 1447		
	сааааасага сссагс	16	
	<210> 1448		
25	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 1448		
	ааатагагсгс тссагг	16	
35	<210> 1449		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
40	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 1449		
45	сгаггааааг ааагса	16	
	<210> 1450		
	<211> 16		
50	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
55	<400> 1450		
	сгсгагссгаг тсгаггг	16	
60	<210> 1451		

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1451	
10	tcggaaccat ttaaa	16
	<210> 1452	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1452	
	ssssactsaа gggssa	16
	<210> 1453	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1453	
	сagсacssga gсacag	16
35	<210> 1454	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1454	
45	aaaagtcatt ctgccc	16
	<210> 1455	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1455	
	gcctggсacg gaасаа	16
60	<210> 1456	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1456	
10	ctggagatga gggcca	16
	<210> 1457	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1457	
	gcacagcctg tgacca	16
	<210> 1458	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1458	
	gccgagtcag tcctag	16
35	<210> 1459	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1459	
45	gctgagacag tgcatt	16
	<210> 1460	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1460	
	cctctgggtc cagggt	16
60	<210> 1461	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1461	
10	agttcctgct gtgtga	16
	<210> 1462	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1462	
	aagtaagaag aggctt	16
	<210> 1463	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1463	
	ctcaccgagc ttcttg	16
35	<210> 1464	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1464	
45	cgccaggcca gtgaat	16
	<210> 1465	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1465	
	асагагага сагасс	16
60	<210> 1466	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1466	
10	agtcaccata ttaata	16
	<210> 1467	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1467	
	tgcaatgccs gccacg	16
	<210> 1468	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1468	
	agccgctgct gcaacg	16
35	<210> 1469	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1469	
45	gccaccagga ccgcct	16
	<210> 1470	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1470	
	cctcggaacg saaggc	16
60	<210> 1471	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1471	
10	agcatgagtt ctgtgt	16
	<210> 1472	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1472	
	cagcacactc agacag	16
	<210> 1473	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1473	
	aaaaggattg gtctaa	16
35	<210> 1474	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1474	
45	ccctttaccc aaagcc	16
	<210> 1475	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1475	
	aatcagcctt caaggg	16
60	<210> 1476	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1476	
10	ggcagaaggg atgact	16
	<210> 1477	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1477	
	tcgacaacag gtttcc	16
	<210> 1478	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1478	
	tgacatggaа gaаacc	16
35	<210> 1479	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1479	
45	gcaggcgggcg ggcagt	16
	<210> 1480	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1480	
	tcttggtgag gtatcc	16
60	<210> 1481	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1481	
10	tggaagacat gcagga	16
	<210> 1482	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1482	
	tgcatggca caaаа	16
	<210> 1483	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1483	
	agttagaggc caggaa	16
35	<210> 1484	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1484	
45	tcccatagtc aactgt	16
	<210> 1485	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1485	
	ttgcaaagct tccagt	16
60	<210> 1486	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1486	
10	atgtagtcga catggg	16
	<210> 1487	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1487	
	cgagaagtgg aaacca	16
	<210> 1488	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1488	
	gtgaaagctg agttca	16
35	<210> 1489	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1489	
45	gggtggaat ttgtca	16
	<210> 1490	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1490	
	aataactgat ttaacc	16
60	<210> 1491	

	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
5	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 1491		
10	gttcattcca ctgctt	16	
	<210> 1492		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
15	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
20	<400> 1492		
	саасгсасат сгагса	16	
	<210> 1493		
25	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 1493		
	ассааасagt gctcgс	16	
35	<210> 1494		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
40	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 1494		
45	aataaggtct ggctca	16	
	<210> 1495		
	<211> 16		
50	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
55	<400> 1495		
	асагатгсса ggcagg	16	
60	<210> 1496		

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1496	
10	tcaatatcta acaata	16
	<210> 1497	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1497	
	ctgtatgctg gtgtct	16
	<210> 1498	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1498	
	ggtcccgtcc tcctcg	16
35	<210> 1499	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1499	
45	catgagaaaag accccc	16
	<210> 1500	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1500	
	tgactgtcac acttgc	16
60	<210> 1501	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1501	
10	ggccacgccc gcatcc	16
	<210> 1502	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1502	
	gttgagcacg cgcagg	16
	<210> 1503	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1503	
	ctccaccaca tctgcc	16
35	<210> 1504	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1504	
45	cgtgccaggc catgca	16
	<210> 1505	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1505	
	tgggatacag acaccc	16
60	<210> 1506	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1506	
10	taaaagactc catgcc	16
	<210> 1507	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1507	
	gsaattacac sagcaa	16
	<210> 1508	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1508	
	gsacagagtg atgggt	16
35	<210> 1509	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1509	
45	ssccacaggc tggacc	16
	<210> 1510	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1510	
	ctgcaccggg catgcs	16
60	<210> 1511	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1511	
10	ccctaccata gccagg	16
	<210> 1512	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1512	
	ccccagggtc accggc	16
	<210> 1513	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1513	
	gcacacagac actaag	16
35	<210> 1514	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1514	
45	aaccaggcct cattga	16
	<210> 1515	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1515	
	gctgaccata cagtc	16
60	<210> 1516	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1516	
10	ctatcctgta gcatca	16
	<210> 1517	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1517	
	gacggaaatg ggaatc	16
	<210> 1518	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1518	
	ggcagaccag ctggcc	16
35	<210> 1519	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1519	
45	ggtcccatg ctggcc	16
	<210> 1520	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1520	
	tagcactcat catttc	16
60	<210> 1521	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1521	
10	gacgagaatc aactct	16
	<210> 1522	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1522	
	caccaggact cctgtg	16
	<210> 1523	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1523	
	ggcttgtggg tgccaa	16
35	<210> 1524	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1524	
45	ctccaaagtgg agtggg	16
	<210> 1525	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1525	
	actaaaatag atgctc	16
60	<210> 1526	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1526	
10	tgccagagcc cagga	16
	<210> 1527	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1527	
	gggcactgca gccagt	16
	<210> 1528	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1528	
	gacaagtcgg aaccat	16
35	<210> 1529	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1529	
45	ggcaaggagg ctgccc	16
	<210> 1530	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1530	
	gcagcaccsg agcaca	16
60	<210> 1531	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1531	
10	taaaagtcac tctgcc	16
	<210> 1532	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1532	
	tgccctggcac ggaaca	16
	<210> 1533	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1533	
	agttagctgg agatga	16
35	<210> 1534	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1534	
45	ассаaggcac agcctg	16
	<210> 1535	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1535	
	tgccgagtca gtccta	16
60	<210> 1536	

	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
5	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1536	
10	gtggagcggg ttggct	16
	<210> 1537	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
20	<400> 1537	
	ccctctggtt ccaggt	16
	<210> 1538	
25	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1538	
	tcagttcctg ctgtgt	16
35	<210> 1539	
	<211> 16	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
40	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
	<400> 1539	
45	gtgaagtaag aagagg	16
	<210> 1540	
	<211> 16	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна послідовність	
	<220>	
	<223> Синтетичний олігонуклеотид	
55	<400> 1540	
	actcaccgag cttcct	16
60	<210> 1541	

	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
5	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 1541		
10	ttagaagcat ctccgc	16	
	<210> 1542		
	<211> 16		
	<212> ДНК		
15	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
20	<400> 1542		
	ggсаасаgаg aggаса	16	
	<210> 1543		
25	<211> 16		
	<212> ДНК		
	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
30	<223> Синтетичний олігонуклеотид		
	<400> 1543		
	taааааgтса ссаtаt	16	
35	<210> 1544		
	<211> 27001		
	<212> ДНК		
	<213> Macaca fascicularis		
40	<400> 1544		
	cattgcaaat асаattccag ttacaggсаа саggaaggаа аaccacctct gtcagсааac	60	
	aatgagctcc cactctgtgc tgcgatggтg gctcaatgcg gatagctctg accttacctc	120	
45	atggagtсac tgтсааccса ctggttgcac agtctttgtg ccctggctct ctggagtгag	180	
	gtctttгсаа асаааgtggg ааатгсагса actttggact ccagcaccta gattccgagc	240	
50	aggтсatttc actcagaata tgctgtgcat ctgcaatгac ggatcataaa gccgcctttg	300	
	tttcttccca gtattгacag cccttcсaga ааgаgсааgс ctcatggcat gccacatгta	360	
	саатctгagg ccaggagctc tctttccct ttтсatctc ctgcctagta cacaataggт	420	
55	gtttactгga tgcttgтса gtгgagtтct tгаасatggт gtгtaааagg аатctttгса	480	
	аатгaatct tctгgaacgc тgagcttgг cctaccatag аattctгaac gtacctatat	540	
60	gacatctttg сааacttaаа acctгaatct ttгсagтata аatccctгa аacгсatгga	600	

ggctgggcat caaaagcaag cagtatcttc aaggaacagc tagtcggtaa ggtcagtgtg 660
 cagggtgcat aaagagcaga ggccggcggg ggtccaagat aagtttagaa ggttgccagg 720
 5 ttaaggtcgg tggaagaat tcggtgggca gggaggagtc catagtagga ttgattcaga 780
 agtctcactg gtcagcaggt gacaaggtgg acccaggaaa cactgaaaag gtgggctggg 840
 10 cagaactcgg agtctggcat ccacgcagg gtgagaggcg ggagaggagg tgcctctaga 900
 gcgccgacc gcctccagc ccagtagaa ttgggagtt tttctccc tctgcacgta 960
 atctgacgt gttggggag ggcgaggccg aaacctgac ctccagtcg ggggttccgt 1020
 15 taatgttaa tcagatagga tcgtccgatg gggctctggt ggcgtgatct gcgggcccc 1080
 ggctcaagc acccacacc tagaaggttt ccgcagcggc gtcgaggcgc tcgtggtgc 1140
 20 aggggggccc cgccgtcag ttcagggtcc gagcctggag gagtgagcca ggcagtgaga 1200
 ctgtctcagg cgggccggga cgtgtcgtt cagcggcggc tccagctcc cagccaggat 1260
 tccgcgcgc ccttcgcgc cctgagcct gaactccagc tctgcacag tctcccccac 1320
 25 cgtaaggctc aaggcggcgc ccgctggac cgtgcacggc ctctaggtct cctcatcagg 1380
 acggcaacct ctcccctggc cctgatgggt accgtcagct ccaggcggc ctggtggcct 1440
 30 ctgccgtgc cactgtctgt gctctgtct ctgggtccc ctggcgccc tgcgcaggag 1500
 gacgaggacg ggcactacga ggagctgtg ctgccttc gttccgagga ggacggcctg 1560
 gccgacgac ccgagcacgg agccacagc acctccacc gctgcgcaa ggtgcgggcg 1620
 35 gaggggtggc aggcctggg gaacccgag ccgggacggt gcgatgtgt tctctcgg 1680
 gtctcagtt cccccattt aagagaggaa gtggggtgca ggtctccgag ggctcttcg 1740
 40 ttggcacgat ctggggact gcaggcaagg cggcgtggga ggacgggtcg tgggagcgc 1800
 ggtggagagc ggggacggc ggcttccg ggacttgcg gggcgtgcg ctgcgtatt 1860
 cagtgggaag gtcgcgggg ttgggagact gcgaggctga gggagggcg gcagagcact 1920
 45 gccagggtc ctgcccaga ttacagact tccgctcgc gcggcacag gtgggtgaag 1980
 aagtgaatgc ctgaaagca ctgggaacgc accagacaca gaggaagtgg gcttgccatt 2040
 50 atagtgggtt ccgattcgt ttgggaaata tgggcagcg aggatggagg gcctggagag 2100
 aaggccctac ccgagacagg agcggggtgg gaaggactgc agatgtggg agcgcgaggc 2160
 aatttctta cgacacagaa ctatgtgt agtattccat ctgttcaat tgaagaaaag 2220
 55 aaccagctga aggggcaggg gagaagggg ggagttatt tcgaggcca ttggttcct 2280
 ttaggactca ggcagggaag ggcccttgg gctctggagc cggaggtgg gcgcctgta 2340
 60 ctgggacccc gcagttgag ccggcgctc agccacctg gctgtctgc gaccgaccga 2400

ggggtaggcg agtttgctca acgactctgc cagcatctgg ccctcaggct gtgggaagct 2460
 tttcccggg gcgggggtcac tagtttttc taagtattat cagcccagga ctgggctgag 2520
 5 gttctgtgtc ccccagcttg gagtcagatc tgggggtgaa tgatggcttc ctctactag 2580
 ctgtggtgct tgacaagcca ctatccttg agcctccatt gcctagtctt taaaaaggaa 2640
 10 gtgacaatcc tcctaaggg ctcagtggca gcagatgggg agatgaaggg aaagtctgt 2700
 tgaccatgag tgacctact catgcaagcc cagggagga tcaactgcag tttgcccct 2760
 gtctgcagcg tgacctgtg tgacattgt ctttgctcca aactacagct cctggggcag 2820
 15 aggggaaaat tctgccactc acagctgcct gcccatctg agtttctgg gtggcaggat 2880
 ggcaggctct tactcagctc agtatagtc tctcctgtg tcctgagcc ttgactttc 2940
 20 tagagggatg ttgtggggtt gtggccagga taagaaaagg cacttcaagt taccactgct 3000
 ccaaaacgac tgtctggaa atagttagta cccatcctg agaggtagt aagcagagcc 3060
 tgtatgacca cctgaaccaa gccctgagg atgtttctc tctggtggaa atttgaaca 3120
 25 ggagcctct cactgttatt tattcatca ttcaatggat attctgtgg agtcgaattt 3180
 agaatgaaaa tatttttgg caagcagaaa agaatttta gaccaatct tttgttttag 3240
 30 tcatgagaaa ctgaggctca gagagaggag gtcacccag gtgcattaga actgggttc 3300
 cagaactcac attccactgc acagagtact ctccaattc attcgattt tatttagcgg 3360
 aaggcattt tagatgaatc ttgaagcat tagtaggagt tcagcgatga cgatgtcagg 3420
 35 agaatttat tctaggatta ggaggacca tgaacaaagg cacagagctg ggaaaaccag 3480
 aggtggagga taaggagcac atgtccacag ttcttttct tttttgaga tggagtittg 3540
 40 ctctgtgtc ccaggctggg gtgcaatggt gcagtctcag ctactgcaa cctccacctc 3600
 ccagggtcaa gtgattctc tgctcagcc tccaagaag ctgggattac aggcgcctgc 3660
 caccacacc ggctaattt tttatttta gtagagacgg ggttcacca tgctgtcag 3720
 45 gctggtctg aactcctgac ctctcagat cactgattt gtccgcctg gtcctccaaa 3780
 gtgctggaat tacagttgt agccactgcg ccaggctcc acagttctt atccacctc 3840
 50 tgaaatgtaa aatgttctga aaacaaaag gttttctgt gatttattg atggtagcat 3900
 ctgacgtgaa ctgacatgag attatttta atctagtgt gtgaatatgt gtattcatgt 3960
 attttgctc atagattaca catgcagctc cagattctc caagcaggct ctctgattgc 4020
 55 ccactactgt ctttctaaaa tccaacaag ttctgaggt caaaaccgat ttggccctaa 4080
 ggctttgggt aaagggggtg aactctgtc tactctgact ggagtccaag atgcgtatat 4140
 60 acagagatgt ggggtgtgag gctgcaaagg taggttagg taggggcaa ggaggagcat 4200

ggagtttga cttgatccat gaggctgtgg ggagccagtg aaggttctg agcaggtgtg 4260
 tctgcctgag agcagctgga gcagacgaga gctaaaacca aacaaatcac ctgcagatcg 4320
 5 tggctgctat agttgtccc ctccaaatct catgtggaaa tgtgttcccc ggtgttgaa 4380
 gtggggccta atgggagggtg ttgggtcgt gggggaggaa ccccatgaa aggcttggtg 4440
 10 ccatcctgt gataatgact agattctccc tctatgatt ccctgaagg ctggttatta 4500
 aaaagagctt ggtacctccc tctctctct ctgtctctt ctctgccat gtgatagatc 4560
 tctgcacatg taggctcccc ttcacttct gccatcaggg gaagcagctt aaggccctca 4620
 15 ccagaagcag atgctgggtc catgtctct ggagagcttg cagagccatg agctgaataa 4680
 atccctttc ctataaatt acccaccttc aggtattctt ttatatagca acacaaaagg 4740
 20 actaagacag tggccctgac tcttctct cttaagaag tgtgtctt gctcacttag 4800
 tcatccctc cgctgcatt ttagagcat ctggatggga gattctaca accgtcactc 4860
 ttgaccttc cagcaggcct gtgtcatac tactatggtc tccacaatac agcggagata 4920
 25 tctgaggccc agagaggtg agtgactgc tcatggccac acaaccagta aatattagag 4980
 ctggaattca ggtccacgtt ttctggctc caaagccatg agttttccc tcagtttatt 5040
 30 ctgattgggg caggggggag gaggtggcct ttgggcaggg ccgccacggg taaccaggcc 5100
 catagagagc tggctgcagg tacagaggaa aacctctgt cgagtgcggc ccatggttc 5160
 cattttgc tgactggcac attgaaagt gttatataac tatgtgaata ataatagtg 5220
 35 gcctatatgc gtttttaatt ttgcttttg gtccgcatt gtaactct ttactacta 5280
 ctacactctg ttgtccctt ttgttgtaa ttctaattg taagtagggg tgagataaag 5340
 40 tacacatagg gtttctggg ttctccac gtcacatgt tctccttg acggggccag 5400
 gatccgtgga ggctgcccg cacctacgtg gtgtgtga aggaggagac ccaccgtcg 5460
 cagtcaagc gcactgccg ccgctgcag gcccaagctg ccgcccggg atacctacc 5520
 45 aagatcctgc atgttcca tcactctt cctggcttc tggtaagat gattggcgac 5580
 ctgctggagc tggtagcca cctttctg gaatggcact tctgatagg gctgggccac 5640
 50 tgcatataca ctggggactg tgctcagtag gcctattgt gaaaatcaga aggggacagc 5700
 aagtatgtat tgagcacta ttgggtacca agcacagtaa ccactggctt tctgtatga 5760
 attccctta agcctggcca tgcccagtg gtatgtccat ctctattga aagtcagag 5820
 55 gggaccacac agacagctag gggtaggacc tggatcaaac tcagtgtct gcctgccagc 5880
 cattctatg ccaatgcat tgctacctat ggaacctt agggacaagg cctgggatg 5940
 60 ttcaatggag cctgagtcatt ttataaaaa agcatgactc aagggtctac aattctttg 6000

aggctgctgc tatcagagta aagaccctac ttaggacag ggtggccctc ctccctctg 6060
 5 gatgtcacat ctttgggtga gaggcagaaa ggggactggg tattctcctc accctggccc 6120
 taatgcttca aatcttaaaa aaaaaccttc ttgttttgc ttctgcccc cttctagcc 6180
 cacctctttt cctggcctgt cacttgatga gagcgtgtgt catttcaca ctgattctcc 6240
 10 acatggcagg ggggtctttt cagcctcctg cagacagtga ggcccagggt ctgcccag 6300
 gtcacacagc atgtaatggg cagggtcaga gtctggactt gggctccta gctgcactgt 6360
 actgctgctc cacgggttaa tcagctcagc atcccgtggc tgaacagcga cctcatacca 6420
 15 aggcctgtgg gaccatgaca gggattgata gggccctgc cttaggaacc cgtagtctaa 6480
 gtagaggaga ctgacaagtc aatgccttc atcagtctgc tcaacacaca ttaccaagc 6540
 20 gcctactgtg tgctgcagag gcgaagatga cacagcccag gcctttccct cgagcttaca 6600
 gttcagaagg agagactgat cagtgaccgc cagccagtac agctgactat gggacaatgt 6660
 gctcagcagt ggggcgagac gaagaaggta cccgtatagc accagatgac aggcacaagc 6720
 25 cccacaggcc agggcagctg ctgagaggag agtaggcca gcagaagcca agcggaaagc 6780
 tgcaggcatt tgccattgag acctgggctt caaactgggc atcctaccag cctgggtttg 6840
 30 agtcccaccc agccccctat tagttgtta accctgggca aatgccttca cctctctgag 6900
 cctcattccc ctatctgtaa accagttata ataatgggaa caticattta aggactaaat 6960
 gaggttgtga agcattcagc agatgctagg tatagaaact cgccaaagtg ggggcaggtt 7020
 35 aagaagcctc tggggatacc aaggcatcca gggactagtt gtggcaggaa gctgttacca 7080
 cttaggctg aagggttaagg agaggggaata gtttccctc tgccaattg gagctggtgg 7140
 40 catggaggag aggcgtcccg tggggagtca cctgagagtt caccgctgcc atgcgcaggg 7200
 agtcaggagg tagggaggga gtggggcaga tgcacagttt ttgtttttg ttttgtttt 7260
 tgagattctg ttgccaggc tggagtgcag tggtgccatg tcagctcact gcaacctctg 7320
 45 cctccgggt tcaagcaatt ctcatgcctc agcctcctga gtagctggga ctacaggtgt 7380
 gtgccacat gccagctaa ttttgtatt ttaatatag atggagtct accatgttg 7440
 50 ccaggctggt ctgaactct tgacctcagg tgatcccca cctggcctc ccaaagtgt 7500
 gggattacag gcatgagcca ccgcgccag ctgcagatgc actctgtcc ctctaactcc 7560
 tgctggtgcc tccattggc tgagcctaaa tggaggctt gcaagggagc tggctgtgca 7620
 55 gttgcactg agcaggctgg agaaggctgg ggaatagact gggggacaaa ccgaattgcc 7680
 agtgctgtta tgcatgatt taggcatagt gtccagggcc tgagcttcac tccgtgtcca 7740
 60 tcctgccag agccttagca cagcctggct ccagacaag atgtcaagtc cagaatcctt 7800

cctaaaagga atcctttgtg ctaggccttg ttgcagggat atgggagtgc taggctcca 7860

gctgatcaa tgagtgagaa aactcaggct cctagtctgt cctccggggc accaggaggg 7920

5 agtctgccgg gacaaggagg gaggtgctg ggctgggata tggggacagg tgtgatcagg 7980

tgaggccagg ctgtggctgt gtttctgtgt gtccagatgg cttagcaga atccccaac 8040

10 ctctctggct tctgcaggcc ctgaagtgc cccatgtcga ctacatcag gaggactcct 8100

ctgtcttcgc ccagagcatc ccatggaacc tggagcgaat tactcctgca cggtagccgg 8160

cggatgaata ccagcccccc agtaagaccc cccatctgtg cgctgccct tcacacctga 8220

15 gctgaatcca ttgtctgc tctggccttg cctccctgcc agtggttcc acttctggg 8280

gggctttggg actcagcacc tccactgacc cctttttc tgtccatcc ccaaccctg 8340

20 cagccccac tgctgcctt cctgtagct cacaatgca aaagtctgc cttaatgat 8400

cctctttcc tctgtctc ttgtttct cttctcca ttggaatgg ccagcaggc 8460

tgacttacc ttagaaggag ggttcatct atgtgactc tacttagggc cctccccag 8520

25 gcctctataa ctccagtc cctgcagact ggaccagacc cttaatggg acagacaca 8580

cccgactgg gatccctg cctagcttcc tgtttgtg ctctccctgc ctccagctc 8640

30 gtttgctt ctggaatcc ctgcatggc cacttctgt cttccctca gcccttct 8700

tccactgtc ccttgcctg gtgtggcct actgtgggag ggaggagga ggagtagcca 8760

tggaaaacag tctgattct agcaggcct tgcagggtgc aattcctgc aggtggcaat 8820

35 tcagtcaggg aagactctag atgcacctg cctgaggaga ggatgaagg ttctagtgg 8880

actgtgtaa gttgagggt cccatggtgt gaggtctga gctcagtga gagacaatgc 8940

40 aatgtggtg gtccgtcaa catggtgcca ggacgcagag ctgggggtga actcagctc 9000

cacccttac cgggtctgt ggggtcttg gaagccact cgttctatta gtctgtct 9060

tctgtctgt aaaatgggca cataaccctg tccctgtct tctcacaggt tctgtgaga 9120

45 ctccagtga ttgaagggtg tgcagatgt ttggaagtg aaaagtggg ggttctgtg 9180

tgactttga tactgtatga cctgcatat gtctgagtg ctgccattgc aacagatcag 9240

50 agctggtggg caggaggtg agatagggt tgtgcgggg acatcctct gcaagggtg 9300

cagcagcaga agcaggggg ctggttggt atgtgtctg acctgacct ggcagcctgt 9360

ggccagggag aggacagct ctcttagga ggagcctgt ctttccaac caggtgggac 9420

55 ctctctgtg gattcctga gcccctgca ctccacatt gcgcctcagg gacctccgg 9480

agcaggctaa tatcagagac tgagaggag actggcagag ggtcacagag gcccagtc 9540

60 aggagaaga ccaagaagat ctgccccct aagttagtt ctagcactg ctgtgacaaa 9600

ctaccacccc ctgttgga caaattgatt ctctgcagta ctggaggcca gaagcctgaa 9660
 5 tcatgtgtgg caggaccacg ttctccccgg gagctccagg gagaagcttc tctgtctcc 9720
 tctgtgtccc aacagcggca gcacacccat cccagcctct gtcttcacac agccttctct 9780
 gtgtctctct cctcttcatt gtctcataag gacactcgtt gttggatttg gggccaactg 9840
 10 gatcatccag gatgatctca tgtggagaac cgtaaccaca tctgcaagga ccctttttcc 9900
 aaataaggtc acagccacag gcggtgcggg ttaagatgtg agtgtaccct ttggcagcca 9960
 ccattccctc ctctcccttg ggccagaagc agacgtgggg ccctttcctc cccataggat 10020
 15 gccatggat tgtccccctc ccacttccc ccgagtgtct gtgggaagtg gcaggaatgg 10080
 caggcagggg tgtggaaccc ctctggagt cacatcaagg gcttggtggtg aggatgtcct 10140
 20 cctggagctg ttgcgtggc atggggcagg ctggctgggc ccagcagcag cctcttcatt 10200
 catggggagg ccacaggcat gggccctgga gctggctgcc gccctcaaac ccagactctg 10260
 cactcttaac tgtgtgacct tgcacacatc actcaccctc tctgacctc aggttcctag 10320
 25 gttcctctgc aaaagcgagg gaatagtaag cctcgctctg gggggctgtt aggagggtta 10380
 aatgagtat tgctatagca tgcatttctc tgtcaggtat tgagtgggt gctgtgattt 10440
 30 tagccctgca tttttttt ctaccattc aacaataacg tcttgagcac ccactgtgtg 10500
 ccaggcaccg tattaggtgc tggggataca aaggatgaatg aaatggacgt ggtctcttcc 10560
 cccaacagtg tatccagaag attaattccat tcttaaaaca aatgctatcg acacaaatta 10620
 35 gttccggata ggctgagagc tctgaaggag tgcaggcaac tgtgagcctg tgtatccggc 10680
 agaaggatca ggaaaggctt cctggaggaa gcgctgttcc agccaagacc cacgggggca 10740
 40 ttattaacca ggccaagggg acagtgtcca agcagaggaa tgaacatgga ctgaagctgt 10800
 gaggcaggag ggagtgtagc ctgtacagaa gggactgagg ctggtgagac cagcagggcc 10860
 tgggtgacct ccagggcaga tgtgaaagga agaactcggc cacagtctga gcttctcagg 10920
 45 cgcattggcag ggctgcctgg tgagagctaa tgagtcctc gctctggagg tatgcacgca 10980
 ggactgggct cccacctgcc agaggccgca gagcttctg taccaacctg gaggctggaa 11040
 50 gaggccactc caaggcctct ttgccctga gagtgggtgc tttcttgag gccacctgc 11100
 cacactgtca cacggaacta gcagcctctg cctcaccag gggtttgag gatagagggg 11160
 ggcctaggaa gggccccaga ggccctgtgt cctgtccgag ctgaaaccct ttccactgga 11220
 55 aggaagccca aggatgttcc tgtgggggct ttgctgtgt cttccctcc agctgtagag 11280
 gccatggtgg ggctgtgggc cctgggtggg cgctccaggc ttacagcctc tctctggca 11340
 60 gtgtcttacc aagagctgcc cctcgccag gccgcctgc cctctgctgg ccatgcttgc 11400

agcctcctga cctgtccca gcaggagagt gcgctggtgt cagcgggcag gaactgcctg 11460
 tatttagaag ttgtggggct gcgctggggc cacacccag gccagggat gtgacctac 11520
 5 agtggtcaca tcatttgc ggcgaccca agtacagctc ctggagcaga tgggtgtccc 11580
 aagcacaggt gggaccagaa aggattgtca cctgggctaa ctacgtgcg gcctcagttc 11640
 10 cctcctaca cagcagagc agcatggact ggaatcctgc ccagcaggcc ttggcttga 11700
 tgtgcgtgt gtggcttatg tccaggtggg gaagcagctt ctgtgctgc ttctagatga 11760
 gcctgtatcc cctgggctgt ctgccaatgt atccagttgt accgtcagcc tggaagctct 11820
 15 gagggagaac ctgggctgc ttctaagca cctgtatccc ctgtagccag ctggggcct 11880
 ctgctaggag cagaccgagc atggcctatg ggctggcac catctggcct ctgccacct 11940
 20 tgtggcctt gtcatgtgc tgccctccg acattccata gccagttca atatctagt 12000
 gttccttag ggtgaccagc acccttggc ctccacatgt ctacaggtc gagctcacag 12060
 cgctctaac tacccttcc cagtgcagca ccgggcacgt ggtagatgcc tactgatgag 12120
 25 tgaaagctcc taacacactc ggagagcaag gactctgcct catccgcag cctgggagga 12180
 caggcagact gccaggacc tgccagcat gctacagaag taaccgaagt gcgcatggc 12240
 30 actgatcagt ggagcgtcct gctgagactg gaggccatag ggcagggcga atagtgtctg 12300
 tgcaggctgg ggactcacag ttggactgg gccagccct actgccacag tgggtgggtg 12360
 ggaggacgta ggactgggag ctgacctgc ctgaaattag tggggatct cagagcagcc 12420
 35 actgaattgc tctgtagtgg gctaaatagt ggccccaca gatacacaca ccagacaga 12480
 gcctgtgagc cggaccttat ttggagaaa ggtccttga gatgtaatta agcatctaa 12540
 40 gatgacatca tctggattat gcggtgggt gtaagtccg tgatgtgtct ttatgagcga 12600
 aaggcggagg gagattttag acacacagga ggggccact ggagacagag gcagagattg 12660
 gagaaatgtg accacaagcc agggagcatc agcagctacc agaagccgga agacgtgagg 12720
 45 cagggttctc cctggagcct tcgtgtctga gtctgggaat ttgtactga agccataaga 12780
 agcgacgaca ctccctgagc ctccgtact tgctcacctg tctgagatg agaattctta 12840
 50 ctccgcagca tatttgagg atcactgccg gggacacaga ggtgctgttc agatagcact 12900
 tcagaagact caggagaccc tggggcagga gcaggttat tgacagcca gagggctacc 12960
 atctggttcc acctgaggcc ctgcttctcc tggctgcagg ggtccaggc ccaggccatt 13020
 55 tccgtggcg caggactctt ctacagcaa cctgcctaag tcttctttg gcctggctga 13080
 gagtttctga gacctgact ggagcggagg tgcttcttc ctgtctccc ttcttctcc 13140
 60 ccccgctc cgccagtg gctggacctg cctgcatct gtgagctct cctacttct 13200

cctacacccc aatctttgtc ctgcacaggc aactccctca gtgagtctct tgcagctttt 13260

5 accccagtgc cggcttcttg gagaatccaa actgatccaa ttaggtatag ggtaggctct 13320

cgggtgactgt ttctctgag gccgtgactc gtgtgaggcg gaagcagccc ctgtgagccc 13380

ttctggtagc ttgtggagtg cagaatgctt ggacctggag tcaggaggcc cagacacaca 13440

10 tctgtccga gctgcagctt cctgtctcta aatgagccg accagcgagc gcggccagac 13500

atcactgtta ttctttgagt ctttaaata tgtgtcttt ctgcagact cggtagctg 13560

tgaaaagcta taataggggc ttattttac actatgatat tatttctga acattcatat 13620

15 tattgttga tattgatatt aatatgaagg agcaggatga ctgggtctt tctggcagt 13680

agcattgcc a gctgatggcc ttggacagtt atctgcccc tctaggctc ctttccttg 13740

20 tctatgaaat atagaatagg atctagcgtg cgaggatttt ttggagggt caatgagtga 13800

atatatttaa ggtgcttca ccagtgcctg gtagtgactc cacagttct gtgtgttaac 13860

tacaagggtg acttcatgct cattccctcc tctccacaa atgtcacctt ggaaagaagg 13920

25 aggcagcctg ttggagggtg atctcctaga caccagcata cagagtgacc accgggaaat 13980

cgagggcagg gtcatgttca ccgacttca gagtgtccc gaggaggacg ggacccgctt 14040

30 ccacagacag gtaagcacgg ccctctggtg ggagggtgc ctctgccat atcccatcc 14100

tggagggtgg ttgagactcc cgtccaagag tgttcagct gtactgttg gctacagtc 14160

ccagctgtca ctgtccctc cctgccatca gttgtggaa ggggttcat ccatccagcc 14220

35 acttgctgat ttgttatggg gtgggggggt cttcttatg tggctctgt gttggctgag 14280

caggccagca agtgtgacag ccatggcacc cacctggcag ggggtgtcag cggccgggat 14340

40 gccggcgtgg ccaagggcgc cggcctgcgt agcctgcgcg tgcctaactg ccaaggaag 14400

ggcacggta cgggcacct cataggtgag tgatggcccc agacagcgt ggtctctc 14460

catctggacc tggcctggga agtggcttg gctgggcca gggagagcta gtctctaac 14520

45 caagaatgt gtggcagcct ctgccgaga gccagagaac cagagtcca aagctggcag 14580

gggtcccagt gaccacgagt gcagatgaag aaaccaggc ccaagaggg ttacgcaggt 14640

50 agccaagga gtgcagactt gacctgggt cagtgcctt tcacaattc cacactgctc 14700

ccctttcaa acctggtgac atcttgtgt ctttgtgat gttatttca atgtggagg 14760

actcgagggt atctaagcaa acttctcta tctctgctt gcatactct gagaccagag 14820

55 gactcactta ctgcatgac tggccctga ggtcacactg gccaggcaga tgggtggag 14880

gaactggcag aggactttt ctagactatg actctgttta gtccatctg cggtccccct 14940

60 gtgaagtccc gctgagaact aggactccg gggcctgtg acagagaaga gggagggtgc 15000

tctcccttac tgacttctc ctgtggccac tgagcaaggc ctctgtacaa catgccctgg 15060
 ggctggcctt gccatagctg ctgaacagtt gatgaaacca gtccagagag gggaggtgac 15120
 5 tgcccagggt cacacagctc aagctgatga tgtactggg aaaggtgcca gctctgggca 15180
 gcagcttgac ttccactgca ggccccaggc cccaggggtca aacactggct ctggagccag 15240
 10 cggaagcagc ccatgggtcc gttgaaagg ctgaggaggc ccaggagtct tccctgtgtc 15300
 tgccctgaga ctttctaca gagtacaggt ttgatgttc agttttaag gcaagaatca 15360
 ataaccttcg gccccatcag gtgacccctt gtgcctgtcc cacccttta ttgactgacc 15420
 15 tcggctcagt caggccagtt cctgaaggtc agtgtgtgga ggggaggctg ttcttcca 15480
 gaaaggcctt cccaggcct ggtgctctgg cctctggagg acttctgga gaagtcctt 15540
 20 cttggcatc ccagtcagt tatgggaagc cttactgca tgacctggca cggggcaggg 15600
 gctcaacagt cactactgcc ttcttggcg ctgccattc ctctctgta agcaggtgat 15660
 tgtgtgtcga gtctgagcac acagataagc acacagcagg tgcttaataa ctagcagctg 15720
 25 caggctgggt gtggtggctc acgctgtaa tccagcact ttgggaggcc gaggtgggca 15780
 gatcacctga ggttaggagt tcgagaccag cctggccaac atggtgaaac ccatctcta 15840
 30 ctaaaaatac aaaaattagc caggcgtggt ggtgggtgcc tgtaattcca gctactggg 15900
 ggctgaggca ggagaatcac ttgaaccag gaggtggagg ttgcagtga cagagattgt 15960
 gccactgcaa tccaacctgg gtgacacagc aagactccat ctcaaaaata aataaataa 16020
 35 tacataacca gcagctgtaa atgtggctgt tgttctcac ctccacactc agtgccactc 16080
 cgctcccttc ctccgtgtg tgagggtcct cactagctgt ctctaggag gagcatggct 16140
 40 gtgagattcc agtccatcc ttggccacag ctcttgaga catctcagag accaggatct 16200
 ggaaggctcc cacacccat ttgacaggg agaaactgtc agtccaggt cccctgcac 16260
 atcagggccca gagctgagtt aggtcccag tctccaggcc actgggccag agtcacagg 16320
 45 ctggcaaagg gttagaactg ttactggtg ctgggtgtg ttgctcacac gtgtaattt 16380
 agcactttgg gaggtgagg ctggcagatc acgaggtcag gagatcgaga ccatcctggt 16440
 50 gaaaccccg ctctactaaa actacaaaa attagccagg tgtggtggcg ggggcctgta 16500
 gttccagcta ctcaggaggc tgaggcagga gaatggcgtg aaccaggag gcggagctg 16560
 cagtgagtcg agatctgcc actgcactcc agcctgggca agagagcgag actcgtctc 16620
 55 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa gagctgtcac tggtagacgt agcatgaggt agatcatggt 16680
 ctacaccaa atgggggatg tagtgccact gaggccagag ggaaccacac cctcaaagg 16740
 60 ggggagttat ggtatggggg ggtcctgggc gtggagtctt ttaattctc agacaatcct 16800

gggagcagct gtcctgttt catagagagt ggggtcacac agctggtgag tgggcagcca 16860
 agactctgtt caagtttgtg tgggttcaac acttgtggcc acggtggagg ggcattctgag 16920
 5 ccaggcctca gagagtggca gggagaagtt ggggtgggca gggcgccctt ctcatctctc 16980
 tgaggctcat cctctcgggt cctccatttc ctggaaaggg ataataaggt tattgtgagg 17040
 10 atcccctgag ttcatatatt cagacactta gagccaggca cacagaaggg ccgggggtcgg 17100
 ctagtttgat tgctgaggta attgctaata tcttcagtt tctattggtc aaggttccgc 17160
 agagaagcag agccagtagg atgtatatat taagagtttc aaggaattgg ctcatgtgac 17220
 15 cctggggggt ggcaagtctg aaatccacag ggcaggccag gcaattcctg cagaattga 17280
 tgttcagta ttaagtcta aggcaggcct ggagtagaat tccttcttc ctgggaggcc 17340
 20 tcagtgtgtt cctgcaggc ctcaactga ttagatgagg cccaccacg ttacggagag 17400
 taacctgcct tactcagtct cctgatttaa atgttagtca catctaaaaa gtatttccgc 17460
 agcagcattt cactggctt ctgaccaaac atcaggtcac caagtgatc cccaaaatta 17520
 25 accatcactc tgtcctgta agggaggggc tgggaatggg gaacagttct cccaggggg 17580
 tgacctaggt ttgtcctcc caggcctgga gtttattcgg aaaagccagc tggccagcc 17640
 30 cgtggggcca ctggttgtc tgctgccctt ggcgggtggg tacagccggg tctcaacgc 17700
 cgctgccag cgctggcga gggctgggt cgtgctggc accgtgccg gcaactccg 17760
 ggacgatgcc tgccttact cccagcctc ggctcccag gtaggtgctg aagctgctgc 17820
 35 cccaagacgg ggagcgaagg gcaggcgggc ctctgggtt tcttcagca cgttctgga 17880
 ggctgaacct ttctggctt ggaaggagtc gtcagagccc ccccgccatg cgggaggctg 17940
 40 gggaggaatg gcctcgagcc tccatcatcc cagagtctga acagcagtga ccccgccacg 18000
 ccccacgta gcggcgccca cgaagccacg cccccacacc ccgtctggc cactctccct 18060
 cttgagggtc tcttggtagc cgccccctcc ccactccct cccaggccc tgcgtctct 18120
 45 gcccaatagt cttagggcc gcccaatatt cttagggcc gcccaatagt cttaggccct 18180
 cccactatc cagatccctc cgcagctgca tgactgacca cttgagcgag gctaattgta 18240
 50 atgggaacag ttgagggtc agacctacc cgagggacat ccagagagtg tgccgcaggg 18300
 ccgtgcagtg tggctgccg gacacagaca cggagcctcg gccctgagga gctggggggc 18360
 agtgaccgtc cctctgtga ccaccactcc tccagtgtca ggtcactgcg ggtatctagg 18420
 55 ggagagaatc ttgtccact tcaagtctgg aacttcaagt ctgtgtgtg gcgcgcgcgc 18480
 gttgtgggtg gggattgagg agcagaagca tacctgacag cggtaacca gatcctccct 18540
 60 ggctcggag gcttcctgg cagcccaatt taaaggcatc aagcaaaca agcccaacac 18600

atctctgcct tgcctctca gtctcccc gtggcactta gagccacctg atacaccgag 18660

tagtttcta tctccctcac tagaatgtaa actccacagg ggcattggga atgctgcctg 18720

5 gctatggtag ggacagaggg gagcaccagg gcggggcagg ggtgccagag ttctgcctgg 18780

ggagtcagat ttctcttagg aggggacatt tgaatgggac ccaaacaggt gtatagcagt 18840

10 tgttcagccc agctggcaag gcctcagttt gcttctgcaa cccctctctt gggctccttt 18900

ctgtgccacc tacctctca cctttccagg tcatcacagt tggggccacc aatgccagg 18960

accagccggt gaccctgggg actttgggga ccaactttgg ccgctgtgtg gacctctttg 19020

15 cccaggggga ggacatcatt ggtgcctcca gcgactgcag cacctgcttt gtgtcacgga 19080

gtgggacatc gcaggctgct gccacgtgg ctggttaagtc accacccac tgccttggcc 19140

20 accgtgatgc taacagccct ttggcgttca ggtctgtgc caggacctcc agtgccaggc 19200

tctgtgcagg gggaccagag atgagacagg cctgatggtg ccttcatgga cactcagtct 19260

gatgaggagg acgagtgcac agtgggaaca cgaggtagg gctgtattag agggagccca 19320

25 gaggaggcac ctgccagcc cgagggtcag agaaggcttc ttggacaagg gacattgat 19380

ctggagcttg atggatgaat aggagtccac ctggccgata agacagcaac taccaaggct 19440

30 tagagggttg acggaaggct gtcttacctc actgtgtgag ggactgcagg cggttacct 19500

tctagaagag agcttgggtg ctctggtgtg tgcacgtgtt ttgtgtgta tgtgtgtgcg 19560

tgtgtgcact ggcaggagtc cctgctggg gcaggagggt caggccgtca ccatcttca 19620

35 ccattcacc ctgtaccagg cattgcagcc atgatgctgt ctgccagacc ggagctcact 19680

ctggccgagt ttaggcagag actgatccac ttcttgcca aagatgtcat caatgaggcc 19740

40 tggttccctg aggaccagcg ggtactgacc cccaacctgg tggccgccct gccccccagc 19800

accacaggg caggtaagca ggacggcagg gtgggcgagg ccaggctggg gcttgggagg 19860

tctgtgtgac ctgacagtc tctccctct ccttgtctg tgtaaggagg atgacaccac 19920

45 cttaaatagg attaaatag aagggggctc tgaaagggt ttgcaatatt ttcataacat 19980

gttttatag agacagtga gtatgttct taagccctcc tctctctac catgaactaa 20040

50 agattttgt ggaggctccc tctctccag caccctctcc tcatccagg cacttttgc 20100

aggttggcag ctgttttca ggactgtgtg gtcagcacac tcgggtcta cacgatggc 20160

cacagccgta gcccgctgcg ccaggatga ggagctgctg agctgtcca gtttctcag 20220

55 gagtgggaag cggcggggcg agcgcatcga ggtggctacc cctcctcgt gtgtgtgtgt 20280

gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtga gtgctgggcc ctgagggacc 20340

60 cgcagcaagc ccttcatcc tcgacctcc agctcttctg taagcttaca gggctggcca 20400

gagcaggagt ggggcactcc tcactcacg ctgctggggg ccgctggaga gagccacagt 20460

gagaaggatt tcctagaggc tgcaggacag tgctggatgg atttcaatg ggtgctggat 20520

5 ggggtgcagc gtgaggggtca gggatctgct actctggact cagccatctc taggcccttc 20580

tcactcagggt gctccatggt tctgggagct gagaaatctc aaaccagcaa aaaaggggaa 20640

10 ttgatgttga tgctacaggg tagtgcacag atgccatctg gtcgcagcgt ttggtggaa 20700

gggcagtgcc cagtcaggag agtgaggagg ggcaggcatt tctggcctgg gagatggtgt 20760

ctaatgctt gtgtgggagg cagagtgggt ggggtggagc ccgctgggtc ctgctttgg 20820

15 cctcttggat ttccctgtat ctccatttg aaaccactct gtgtttgaa gaactttga 20880

gtattcagag ctgcccattg gcagaacagt ctactttggg caggagcgag ctcttgtcc 20940

20 ccagaaggct aggggcaggg tctgactggc cctggtagg gacactgacg agggtgcttg 21000

agttgatcct gtctagtccc ttctctgtt ttcaaagccc attctaaagc agattcctat 21060

ttctgtctt gactctcagg cccaaggggg caagcgggtc tgccggggccc acaacgctt 21120

25 tgggggtgag ggtgtctacg ccattgccag gtgctgcctg ctaccccagg tcaactgcag 21180

cgtccacaca gctccaccag ctggggccag catggggacc cgtgtccact gccatcagca 21240

30 gggccacgtc ctacacaggta ggaggtggg cctgccctgg ggtgaggaga gttcccttc 21300

tccttatgca cccactgccc tcgaggcttg gtctcatga gtgtgatcca tgagactgga 21360

acccgacttt ccattccata ctctggttct gtcactcca tgcccttga cctgggcag 21420

35 gtgaccttac ttctgtctc agcttctcc tccataagag ggaaaaaggt atcacctgcc 21480

tcattgtgtt gcgaggagat agggcactgg cctggagcat ggcaggtgct ttgcctaagg 21540

40 tgggtcagtt caggagaggc agctccagag agaggacccc ggctggggct gaaaggaggg 21600

cagacctcgg ttgaatttc actctgccac tcgatagctc tgtgacctga gcaagttact 21660

taacgtctct gtatgaggaa atgatgggtg ctaagcactt agcttaatgc ttggacaata 21720

45 tagattctag ctatcgttac tattattgtc atcacctgtt gctttaaata ccagtctctg 21780

gtataggcaa ctattgatag gctaccctgt gtcgaaaaca tgtccaggca ggtagcagga 21840

50 agtcacagat ggggactctt ggggcatcaa gggctggcgc cccaaggctg agctgttctg 21900

gttgggtgga gcgtgagagg tctgggaaga cagtggagct ccagcctgga ataagaggct 21960

cagagttgat tctcgtctga gcatgtccag gggagccact gagggtttgg gaacaggaag 22020

55 gtgaggggtga gaacctaaact ctgggcacag caggctggca tgtgggatgg atgttcagga 22080

aagatgagcg tagtcagggt gctggtgccc ttgtccaggg gagaggctcc atccgggtccg 22140

60 gggatcctgg ctggaggga agtcgccat gctgtaatca cactccctt tggaagtgt 22200

cagccgatga actcacaggc acatgtcagt ttgaagtcac ggaatctgac tctatgaggc 22260
 acacctcaaa gagccccatt ttgcagctaa gggaactgca ggctggacat gctgagtgac 22320
 5 tgccctgagc ccttgcatct aggacataga gaatgctagt aaccacgacc ctacatgtt 22380
 cagagcacat gccaggctcc atgctggcgc ttcacacgtg tcatcttcac agtgtccctg 22440
 10 tgagtaggtg cggtttctct ttccatctta caaatgagta aacagagcct cagtgtagct 22500
 gagtaataac tattttcggg ttcttagcca atgcgtgtgt ctgactccta agcccatgga 22560
 gggcatcccc aggtgttcca gacagacccc agcttaccgt tgaacttctg cctgctggct 22620
 15 gcatggggag ttgggggaa gttgagcat ctacaggccat agagcccctg cttactgtc 22680
 tccatctctg ggtggagaga tgatgtttt cctgagaaac taaggctcag gttgaatggc 22740
 20 tctcccatgg gcacacagct ggctaggagt ggagttgaga acacaggagt cctgatgtc 22800
 aggccagcat ctcttatctt cttgagttg ttctgggtt tctagctcc tgcctcacac 22860
 tttaaagaga gaaggtctga tggggatggg cactggagac ggagcattcc agcatttcac 22920
 25 tatctgagct ggccttctc tgaccaggc tgcagctccc actgggaggt ggaggacctt 22980
 ggcaccaca agccgcctgt gctgaggcca cgaggtcagc ccaaccagtg tgtgggccac 23040
 30 agggaggcca gcatccacgc ttctgtctgc catgccccag gtctggaatg caaagtcaag 23100
 gagcatggaa tcccgcccc tcaggagcag gtgaggaggc ctgtgaggac ggggtgggtg 23160
 ggtgccgtgg ggtggcgtga gtctctctg tgcagctttt ctgggtcagt ttgtgccacc 23220
 35 accataccgc catgcatcag ggtggcgggt tgcgggtag atgctgtggg cagctccgc 23280
 cattgtgtg acagtgtgtg tatgtatctg tgtgtggctg ggtctgtttt tgctttgtc 23340
 40 cagatcagta aggtttgtg cctgagtacc ccactccact tgggtgtagaa tgtgcataaa 23400
 ttgccataa agaaatacaa tatgcatgca ttattgatt gatctattt ttctaagat 23460
 ggggtcttgc tatgtgtcc aggtgtgtc caaatctctg ggctcaagcg atcctctggc 23520
 45 ctacgctcc ccaaattgtg ggattacagg catgagccac tgcacctggc ctctctgac 23580
 tatttaacaa acctgctggg aggttctcag ggtcaggagc agcactgggc tgtgaggaca 23640
 50 cagagctcac tcagccatga cccagagggg gtgcctgagc tgcattgccga aggtgttag 23700
 catgaccagc aaggcaagaa aaggccctgc ggagattagc gaggcacgtg ccaagccctg 23760
 gaatgtgaga gccaggcctt ctgaaacct ggggtgtggac atgaccaaca gttgctctgg 23820
 55 aactctcctt tttaaagcc agtgggagct tctcaaagg cagccctaag gattccgctc 23880
 ttaaataaac tcagactcgg tttaaaatg caagtctgtg ttgattctgg tctggatggt 23940
 60 gcatctctcc atagcaaaag acagtgtgt tcttgatcc acttccctg ggtgcactga 24000

5
 10
 15
 20
 25
 30
 35
 40
 45
 50
 55
 60

gggctgcgag gttccaggtg ctctccggg cactggggag ggatacaggc tggacagaca 24060
 tgtgttctc cctcctggag catctgttt agtgggggag gacagaaaac aaaccagtaa 24120
 attacagagt actgaaaaga tgcgatggag aaaactatag caaggaaggg aatggggtgg 24180
 gggagaagtc aggagaggtc ttgctgagaa ggtggaggaa atgggccatc aggcagggaa 24240
 tgtgtccag gcagagcaaa ggccccggg tggggatgcg cccgggagta ccaggaaacc 24300
 agaggtggga gtagttacga ggtgggggat gcctcagagg ggacagggcc aagtcaggtg 24360
 agaccgaggg ccacagtcag gagtcagctg gggccacaca ggggtccagc ctagggggag 24420
 tgcgatctg cctggatctg aacctctac tgtggcctag ctgctgagct gagaagagat 24480
 gacaagggcc ttgggcagaa gcaggagagc tggaggagg cggtggagg tccaggcgtt 24540
 ggggcggggc tcaggctgga gtctgaagg agcctgcagg cctggtgggt ggacatggat 24600
 gggagaaggg gaggacggca ccaaggctc ggccctgga cagatgcagt tgccattaag 24660
 tgggatgggg caggctgtg ggccgtcagt ttcagaagga agatgagttt ggcattggca 24720
 tggtaggcat ctgtctgtcc ccgcgccct caaaccaggc atgaagcagg agctcacgtg 24780
 ttggtcatc gatggtcag aaccgccggg gcgggaggtg cgggggtggga gatatgtgtt 24840
 tgtgtctaa atgggctctg agccaggag ggctatctgc ccctggcct cacagcggga 24900
 tgttgaggag agaaatgaag ttaggtggg ggtcccggc catgctggac tgtgcttct 24960
 tctctcggc tctggcaggt tctgtggcc tgtaggacg gctggaccct gaccggctgc 25020
 agtgcctcc ctgggacct ccatgtctg ggggcctacg ctgtagaaa cacgtgtgtg 25080
 gtcaggagcc gggacgtcag caccacaggc agcaccagca aagaagccgt ggcagccgtt 25140
 gccatctgt gccggagccg gcacctggtg caggcctccc aggagctcca gtgacagccc 25200
 catcccagga tgggtcctgg gtagggtcag gggctggggc tgagctttaa aatggttcca 25260
 actgtccct cctcagccc tccatggcct agcccgagg gacggggatg ctccacctt 25320
 cctggagctg ctggcctggc cctgagtgg ggcaggctcc ttgccagaa ctactctgg 25380
 atgccccct cctggtgga ggtgccagga agtccctcc ctactgtgg ggcatttcac 25440
 cattgaaaca ggttgagctg tgcttggtg tgccagctgc toccaacatg ccaacatctg 25500
 tgggcagAAC ggcctttatt gagctctgt tcggtgccg gcattcagtc ctcacgtctc 25560
 caccaaggag gcaggattct tccatgggt aggggaggag gtggtagggg cagcagggac 25620
 aagcatcgtc agggggcgag tgtgaaagat gctgatggc ctcatctcca gctcactgtg 25680
 gggagcccc ttggggctcc ctgattagt ggaggctcag cttttggat ggcacttagc 25740
 cagaggctgg agatcaacgc gtccctggtg gtcattgggt gtgcctgtt ttctgagtg 25800

acctttactc tgctctatgc caggctgtgc taacaacacc caaggggtggc ctgcagggag 25860
 5 ccgtcaccta gcactgactc tgcagtgtgc aatgggtgcac gcaccgtctc agccaacccg 25920
 ctccactacc cagcagacta cacatttgca cccctgcttt acaggggaag caacctggaa 25980
 ccagaggagg catgcctgcc aagctcacac agcaggaact gagccagaaa cccagattgg 26040
 10 gctgcctctg aagccaagcc tcttcttact ttaccccgca ggtaacagtg aggctgggaa 26100
 ggggaacaca gaccaggaag ctcaagtgaat gatgggtgaa cgatgcctgc aggcacggaa 26160
 ctttcccgat atcatctagg cctgattcac tgtggcctga tggagatgct tctaaggga 26220
 15 ggtgggagga gagggacaac tgcctctctc tgagcaccag cccacccaa gcaagcagac 26280
 atttatcttt tgggtctgtc ctctctgttg cctttttaca gccagctttt ctagacctgt 26340
 20 ttgtctttg taactgaag atattttatc tgggtttgt agcattttta ttaatatagt 26400
 gactttttaa aataaaaaca aactttgtcc tgacttttgc atagacttga ctgcctcggg 26460
 tgatgccttg ttatactag gaactgggta agttttgtga gtaagccagg tacttgatc 26520
 25 ttgagtacaa gtattgggta agtactgggt atgtgaactt actccctgtg cctgtcctag 26580
 gaatgaaatg aatgtcttcc tgcagctccc ctgatgacct tggcagtcac agtgcctcct 26640
 30 ccttgggtgac ggaatgccca catcctagat gctctgttgt cctaacctcc caatccctt 26700
 ttcatctttt tctccccagt tcttggcaca gggcctggcc cagagtattt atggaataaa 26760
 ttacagtgcc agatgcttct gtgatgagcc agtgctaagt ctatggctat tttcatgat 26820
 35 ttaaaattca gaacagtctc aggtcgggtg caatggctca cacctgtaac accagtactt 26880
 tgggagggtg aggcttgcat gtaggagttc aagaccctgg gcaacacaaa cgtcatctct 26940
 40 acaaaaaaaaaa ttttttaac taggtagggt tggtagcaca tgcctgtggt cccagatact 27000
 c 27001

45 <210> 1545
 <211> 3891
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens

50 <400> 1545
 ttatgagaga aaggcagagg gagattgac acacacagga ggggccacgt ggagacagag 60
 gtggagattg gagaaatgtg gccacaagcc aggggaacacc agcagccacc agaagccgga 120
 55 agacgtgagg cagggttctt cccagagcct tcgtgctga gtctgggaat ttgtaccga 180
 agccataaga agtgggtaca cgccctgagc ctccacact tgctcacctg tctgagatg 240
 agaatctcta ctctgcagca tatttgagg atcactgcgg gggccacaga ggtgctgttc 300
 60

agatggcact tcagaagact caggagaccc tggggcagga gcagttgac tgacagccca 360
 gagggctgcc ctctgattcc acctgaggcc ctgctttcc tggctgcagg ggtccaggg 420
 5 ccaggccatt tccgctggcg caggactctg ctacagcaa cctgcctgaa gtcttcctt 480
 ggctggctg agagttctg agacctgcgc tggagcggag gtgcttctt ccttgcttc 540
 tttctctc tcctctct ccatccagca ggctggacct gcctggcatc tgtgagctt 600
 10 ccctacttc tcctataccc taaccttgt cctgcatggg cgactcccc agtgagtctc 660
 ttgcagctt tacccagtg cctgctctt ggagaatcca aactgatcca gttagggatg 720
 15 ataaagtga gggtaggtgc tcggtagctg tttctctga ggtgtgact cgtgtgaggc 780
 agaagcagtc cccgtgagcc ctctggtat ctgtggagt ggagaacgt tggacctgga 840
 gccaggaggc ccagacatac atctgtccg agctgcagct tctgtctct aaaatgagcc 900
 20 ggccagcgca ggtggccaga catcactgt attctctt gagtcttaa atctgtgt 960
 cttcttgca gactcggta gctgtgaaag gctataatag gggcttatt ttacacttg 1020
 25 atactatctt tgaacattc atattattgt tagatattga tattcatatg aaggagcagg 1080
 atgactggg tcttcttg cagtagcatt gccagctgat ggcttggac agttacctgc 1140
 cctctctagg cctcccttc ctgtctatg aaatacatta tagaatagga ttagtgtgt 1200
 30 gaggatttt tggaggtaa acgagtgaat atatttaagg cgcttcacc agtggtggg 1260
 atgtgctctg tagttctgt gtgttaacta taagggtgac ttatgtcctc tccctctc 1320
 35 tcccacaaat gtcacctgg aaagacggag gcagcctggt ggaggtgtat ctctagaca 1380
 ccagcataca gagtaccac cgggaaatcg agggcagggt catggtcacc gacttcgaga 1440
 atgtgcccga ggaggacggg acccgctcc acagacaggc cagcaagtgt gacagtcatg 1500
 40 gcaccacct ggcaggggtg gtcagcggcc gggatgccg cgtggccaag ggtgccagca 1560
 tgcgcagcct gcgcgtgctc aactgccaag ggaagggcac ggttagcggc accctcatag 1620
 45 gcctggagtt tattcgaaa agccagctgg tccagcctgt ggggccactg gtggtgctgc 1680
 tgccctggc ggtgggtac agccgctcc tcaacgccgc ctgccagcgc ctggcgaggg 1740
 ctggggtctg gctggtcacc gctgccgga actccggga cgatgcctgc ctctactccc 1800
 50 cagcctcagc tccgagggg aggacatcat tggtcctcc agcgactga gcacctgctt 1860
 tgtgtcacag agtgggacat cacaggctgc tgccacgtg gctggcattg cagccatgat 1920
 55 gctgtctgcc gagccggagc tcacctggc cgagttgagg cagagactga tcaactctc 1980
 tgccaaagat gtcataatg aggcctggt ccctgaggac cagcgggtac tgaccccaa 2040
 cctggtggcc gccctgccc ccagcaccca tggggcaggt tggcagctgt ttgcaggac 2100
 60

tgtgtgtgca gcacactcgg ggcctacacg gatggccaca gccatcgccc gctgcgcccc 2160
 agatgaggag ctgctgagct gctccagttt ctccaggagt gggaagcggc ggggcgagcg 2220
 5 catggaggct gcagctccca ctgggagggtg gaggaccttg gcaccacaa gccgcctgtg 2280
 ctgaggccac gaggtcagcc caaccagtgc gtgggccaca gggaggccag catccacgt 2340
 10 tctgtctgcc atgccccagg tctggaatgc aaagtcaagg agcatggaat cccggcccct 2400
 caggagcagg tgaccgtggc ctgcgaggag ggctggacct tgactggctg cagtgcctc 2460
 cctgggacct cccacgtcct gggggcctac gccgtagaca acacgtgtgt agtcaggagc 2520
 15 cgggacgtca gcactacagg cagcaccagc gaagaggccg tgacagccgt tgccatctgc 2580
 tgccggagcc ggcacctggc gcaggcctcc caggagctcc agtgacagcc ccatccagg 2640
 atgggtgtct ggggagggtc aagggtctgg gctgagcttt aaaatggttc cgactgtcc 2700
 20 ctctctcagc cctccatggc ctggcacgag gggatgggga tgcttcggcc ttccggggc 2760
 tgctggcctg gccctgagt ggggcagcct ccttgcttg aactactca ctctgggtgc 2820
 25 ctctcccca ggtggagggtg ccaggaagct cctccctca ctgtggggca ttaccatt 2880
 caaacaggtc gagctgtgct cgggtgctgc cagctgtcc caatgtccg atgtccgtgg 2940
 gcagaatgac ttattagag ctctgttcc gtgccaggca ttaactctc aggtctccac 3000
 30 caaggaggca ggattctcc catggatagg ggagggggcg gtaggggctg cagggacaaa 3060
 catcgttggg gggtagtgt gaaagggtct gatggccctc atctccagct aactgtggag 3120
 35 aagcccctgg gggctccctg attaattggag gcttagcttt ctggatggca tctagccaga 3180
 ggctggagac aggtgtgccc ctggtgtgca caggctgtgc ctggtttcc tgagccacct 3240
 ttactctgct ctatgccagg ctgtgctagc aacacccaaa ggtggcctgc ggggagccat 3300
 40 cacctaggac tgactcggca gtgtgcagt gtgcatgcac tgtctcagcc aaccgctcc 3360
 actaccggc agggtagaca ttgcacccc tacttcacag aggaagaaac ctggaaccag 3420
 45 agggggcgtg cctgccaagc tcacacagca ggaactgagc cagaaacgca gattgggctg 3480
 gctctgaagc caagcctct ctacttcac ccggctgggc tctcatttt tacgggtaac 3540
 agtgaggctg ggaaggggaa cacagaccag gaagctcggg gagtgatggc agaacgatgc 3600
 50 ctgcaggcat ggaactttt ccgttatcac ccaggcctga ttactggcc tggcggagat 3660
 gcttctaagg catggtcggg ggagagggcc aacaactgtc cctccttgag caccagcccc 3720
 55 acccaagcaa gcagacattt atcttttggg tctgtcctct ctgtgcctt ttacagcca 3780
 actttctag acctgtttt cttttgaac ttgaagatat ttattctggg tttgtagca 3840
 ttttattaa tatggtgact tttaaaata aaaacaaaca aacgttgtcc t 3891
 60

<210> 1546
 <211> 29001
 <212> ДНК
 5 <213> Homo sapiens

 <400> 1546
 acgttttaaa aaaaacattt tcatgtaaat ttaaaaaaat tgaacattca cacaaaaaga 60
 10 tgccccctcc ctgcaaaaa agagtatgcc cgttcaaaat gttgaaatgt acactcacag 120
 caatggtggc tgcagactcc aagtttctga ggttgagagaa ggtagccagg gagcataaaa 180
 gtgagttcta tctactcatt cagtctatga ggggaaggca atggctagaa aagcattttg 240
 15 agggacagta aaagtggcat ttttagaggg aggaagcctt gaggatgctt gtggggtgaa 300
 gggaaagaat aactcaggaa gaggcattta gggataagag gaggagagga gatagtggag 360
 20 gtaggtgatc cctgcggagg ccagattggg gcaggggagt gtcagctgag tataagagga 420
 tggccccctc tgccctgaag gaggaaggca ggaggggaaa aggatgggtg ttgaccaga 480
 aagcacttgt ggtggagggg agggcccaga agaggcttct gactaccct gattgctggt 540
 25 acctctcagg ggagctggct gcttattgc tggccagggt gtgggggaac ccatttgaga 600
 agagggagaa ggtgacacaa ttctttggg caacttatgg gaggggtaat tggtagggga 660
 30 tgaaagccct gccaaagggc aggaggccca gctggggctg cccctcataa gagtgcagtg 720
 gaggatatgg gatgagaagt gactgcccct ctggttccat ctgtcgcaga gccaggggtg 780
 ctctcttct cccccactc cctcagaaca caccactgc atgctggaca gcagcccct 840
 35 tcttgggcct ggggacatcc atgtccctct gtgcacaggc ttcatcattc tctgggtgca 900
 cggtaacgac ccggttaggt gagaggccaa ggtcccaaag gggagcagca gggaaagtta 960
 40 gctcccatct attottgtc caggggaggc cttgatgag gaagctgcca aaagcacatt 1020
 gcaaatacaa ttcaattac aggcaacagg aaggagaacc acctctgcca cctctgtcag 1080
 caaaccatga gtcctactc tgtctgcga tggcgggctc gatggggata actctgacct 1140
 45 tacctcatgg agtactgtc aaccactgg ttgactgtc tttgtgact ggctctctgg 1200
 agtgaggctt ttgcaacaa agtggaaaga gcatcaactt tggactccag cacctagatt 1260
 50 cagagcaggc cattcactc ggaatctgct gtgcatctgc aaggaggat cataaattcg 1320
 ccttgtttc ttccagtat cgacagccct tccagaaaga gcaagcctca tgtcatgcca 1380
 catgtacaat ctgaggccag gagctctctt tcccctttc atcctcctgc ctggtacaca 1440
 55 atagggttt actggatgct tgtccagttg atttctgaa catggtgtgt aaaaggaatc 1500
 ttgcaaatt gaatcttctg gaaagctgag cttgtgccta ccatagaatt ctgaatgtac 1560
 60 ctatatgacg tctttgcaa cttaaaacct gaatctttgt agtataaatc ccttgaaatg 1620

catgtaggct ggacatcaaa agcaagcaat ctctcaagg agcagctagt tggttaaggct 1680

5 agtgtgcagg gtgcataaag ggcagaggcc ggaggggggc caggctaagt ttagaaggct 1740

gccagggttaa ggccagtgga aagaattcgg tgggcagcga ggagtccaca gtaggattga 1800

ttcagaagtc tcaactggtca gcaggagaca aggtggaccc aggaacact gaaaagggtg 1860

10 gcccggcaga acttgagtc tggcatcca cgcagggtga gaggcgggag aggaggagcc 1920

cctagggcgc cggcctgcct tccagcccag ttaggattg ggagttttt ctccctctg 1980

15 cgcgtaatct gacgctgtt ggggagggcg aggccgaaac ctgactctcc agtccggggg 2040

ttcgttaat gttaatcag ataggatcgt ccgatggggc tctggtggcg tgatctgcgc 2100

gccccaggcg tcaagcacc acaccctaga aggtttccgc agcgacgtcg aggcgtcat 2160

20 ggttcaggcg gggcgccgcc gttcagttca gggctcagc ctggaggagt gagccaggca 2220

gtgagactgg ctggggcggg ccgggacgcg tcgttcagc agcggctccc agtcccagc 2280

caggattccg cgcgcccct cagcgccct gctcctgaac ttcagctcct gcacagtct 2340

25 cccaccgca aggtcaagg cggcgccgc gtggaccgcg cacggcctct aggtctctc 2400

gccaggacag caacctctc cctggccctc atgggcaccg tcagctccag gcggtcctg 2460

30 tggccgtgc cactgtgct gctgtgctg ctgctcctg gtcccgggg cgccgtgcg 2520

caggaggacg aggacggcg ctacgaggag ctggtgctag ccttgcgtc caggaggac 2580

35 ggctggccg aagcaccga gcacgaacc acagccact tccaccgtg cgccaagggt 2640

cgggtgtagg gatgggaggc cggggcgaac ccgacggcg gacggtgagg tgctgttcc 2700

tctgggcct cagttcccc ccatgtaaga gaggaagtgg agtgcaggtc gccgaggct 2760

40 ctctgcttg cacgatctg gggactgcag gcaaggcggc gggggaggac ggtagtggg 2820

gagcacggtg gagagcgggg acggccggct cttggggac ttgctggggc gtgcggctgc 2880

45 gctattcagt gggaagggtc gcgggggttg gagaccgga ggccgaggaa gggcgagcag 2940

agcactgccg ggatactctg ccagattc ccagttctg cctcgccgc gcacagggtg 3000

gtgaaggagt gaatgcctg aacgtactg gaactgcacc aggcacagag aaagcgggt 3060

50 tgccattata gtgggttcg atttggttg gaaaacatg gcagcggagg gtggaggcc 3120

tggagagaag gccctaccg agacagggc ggggtgggaa ggacggcaga tgctgggagc 3180

55 acgaggcaat ttcttatga cacagaactc atgctctagt attcatctg ttccagccga 3240

agaaaagaac cagctgaagg ggcaggggag aaggggcgga ggtattctg aggccattg 3300

gcgtcctta ggactcaggc aggaagggc cttggtgct ctggagccg aggtggtgcg 3360

60 cctggtactg ggaccccgga gctgagccc gcgcctcag ccactggct gtctccgac 3420

cggtgtcggg gcgagtttgc tcaacaactc tgccagcttc tggccctcag gctgtgggaa 3480
 gcttcttccc ggggcgagac cactagcttt ttctaagtat taccagccca ggacttggct 3540
 5 gaggttctgt gtccccagc ttggagtcag atgtgggggt gaatcttggc ttctctcac 3600
 tagctgtggt gcttgacaag tcacttatcc ttgagcctcc attgcctaata ctttaaaagg 3660
 10 gaggtgacaa tcgtccctac ggctcagtg cagcagatgg ggagatgaag ggaaagtct 3720
 gttgaccatg agtgaactta caatgaagc cccgggggga tcacttgacg tttgtccct 3780
 gtctgcagtg tgacctgttg gtgacattgt cttgtctca aaccacagct cctggggcag 3840
 15 aggggaaaat tctgccactc acagctgcct gccacgctt ctgtctgagt gtgctgggtg 3900
 gcaggatggc aagtccttac tcagctcagt atagccctct tcttgttcc ctgagccttt 3960
 20 gacttctcg agggatgttg tggggtgtg gccaggataa gaaagggcat ttcaagttac 4020
 cactgtctca aaacaactgt tctggaaata gtgagtaccc catctgaga ggtgagtaag 4080
 cagaggctgt atgaccacct gaaccaagcc ctgaggatg ttcttctct ggtggaagtt 4140
 25 tggaacagga gcctcctcaa gttcatttat tcattcattc aatggttatt ttgtgggaat 4200
 cgaatttaga atgaaaatat ttttggcaa gcagaaaata attttagac caatccttt 4260
 30 ctttagtca tgagaaactg aggcccagag agaggaggtc accccagggtg cattagaact 4320
 gggttccag aactgacact cactgcaca gagtactctc ccaattcatt caattttat 4380
 ttagcggaag gcatttcag atgggtcttt gaagcattag taggagttca gcgatgatgg 4440
 35 tgtcatgaga atttattct aggattagga ggtaccatga acaaagatac agagctggga 4500
 aaaccagagg tgaagataa ggagcacatg tccacagttc ttttcttt tttttgaga 4560
 40 tggagtttcg ctctgttgc ccaggctgga gtgcaatggt gcagtctcag ctactgcaa 4620
 catctgtctc ccgggttcaa gtggttctcc tgcctcagcc tccaagaag ctgggattac 4680
 aggtacctgc caccacgccc ggctaatttt tgtattttta gtagagaagg ggttcacca 4740
 45 cggtggccag gctagtgcga aactcctgac ctctcagtg gatccgagga ggtgatcctc 4800
 ccgcctcagc ctccaaagt gctcgaatta caggtgtgag ccaccacgcc tggcctccac 4860
 50 agttotttat ccaccgtctg aaatgtaaaa tgttacgaaa accaaaagtt tttttgtga 4920
 ttatttgat ggtagcacct gacgtgaact gacatgagat tatttttaatt ttagttgtgt 4980
 gaatatgcat attcatatat ttgtctgcat agattacagt atgcagctcc agattcttcc 5040
 55 aagcagactc tgattgcca ttactgcctt tctaaaatcc aaacaagttc tgaggttcaa 5100
 aaccgtttg gccctaaggc ttgggtaaa gggggtggac tctgttctac tctgactgga 5160
 60 gtccaagatg catatatata gagatatggg tgatggggct gcaaggtagg ttgagtagg 5220

ggccaaggag gagcatggag ttggacttg attcatgagg ctgtggggag ccagtgaagg 5280
 ttctaagca ggtatgtctg cctgagagca gttggagcag acaagagcta aaaaccaaac 5340
 5 aaatcaccat agatagtggc tgctataatt tgtttgtccc ctccaaatct catgtggaaa 5400
 ttgtgtctc agtgttgaa gtggggccta atgggaggtg ttgggtcat gggggaggaa 5460
 10 ccctgtgaa aggcctgggtg ccgtcctgt gataatgagt aagttctccc gctatgattt 5520
 ccctgaagg ctgattatta aaaagagctt ggcacctccc tctctctct cttgcttctt 5580
 ctcttgccat gtgattgac tctgcacatg taggctcccc ttcacctct gccatcagt 5640
 15 aaagcagctt aaggccctca ccagaagcag atgctggtgc catgcttct ggagagcttg 5700
 cagaatcatg agctgaataa atccctttc ctgtaaatt actcacctc aggtattcct 5760
 20 ttatatagca acacaaaagg actaagacag tggccttgac tttctctct cttaagaag 5820
 tgtgccttt gctcacttag tcatccctc tgctgcatt ttagagcat ctggatggga 5880
 gattatata accgtcactc ttgacttcc cagcaggcct atgtcatagg tactgtggc 5940
 25 tctacaatac agcagaggta tctgaggctc cgagagggtg agtgactgc tcatggctgc 6000
 acaaccagta aatattggag ctggaattca ggtccacggt ttctggctc caaagcccat 6060
 30 gatttttcc ctcaattat tctgactggg gcatggggga ggggggtggc ttgggcagg 6120
 gccaccagga gcgaccaggc ccgtagagag ctgggtgcag gtacagagga aaacctgtg 6180
 tcgagtgtg cccgtagt ccatTTTTgc ctgaatggca cattgaaag tgttatataa 6240
 35 ccatgtgaat aataatagt ggcttatatg agttctttaa ttgctttt ggtccgcatt 6300
 tggaacttc ttatcatct actatactct gttgtgtctc tttgttga atttgaagt 6360
 40 aggggtgaga taaagtacac ctagggttg ctgggttct tccatgtcat catgttctc 6420
 ctgcatggg gccaggatcc gtggagggtg cctggcacct acgtggtgtg gctgaaggag 6480
 gagaccacc tctgcagtc agagcgact gcccgcgccc tgcaggccca ggctgcccgc 6540
 45 cggggatacc taccaagat cctgcatgct ttcatggcc ttcttctgg ctctctgtg 6600
 aagatgagt gcgacctgct ggagctgtg agccaccctt ttgggaatg gcacttctg 6660
 50 atagggtctg gccactgcat atacactggg gactgtgctt agtaggcca ttgctgaaaa 6720
 tcagaagggg acagcaagta tgtattgagc acttatcggg taccaagcac agtaactact 6780
 ggcttctgt atagaattcc cttaagcct ggccatgccc cagtggtagc tctatctca 6840
 55 ttgaaagac gaggagactg aagtcagag gggaccacac agacagctag gggtagagcc 6900
 tggatcaaac ccattgtct gcctgccagc cattctgtg ccaatgcac tgctgcctac 6960
 60 ggaaacctgt agggacaagg ccctgggatg ttactggag cctgagtcatt ttataaaaa 7020

agcatgactc taggggtccaa aattcctttg aagctgttgc tatccagagt gaagtcctt 7080
 cttaggaca ggggtggcct cctccctcct ggatgtcaca tcttcggtgg aggggcagaa 7140
 5 aggggactgg gtattctcct caccctggcc ctagtgttc aaatctaaa aaaacgttt 7200
 tatttgct tctgcaccac ctctagccc acctcgttc ctggcctcta actgatgag 7260
 10 agcgtgtgc atttcacac tgatttcca catggcaggc ggtgcttct agcctcctgc 7320
 agacagtgag gccccacgt ctgtccaag gtcacacagc gtgtaatggg cagggtcaga 7380
 gtctggagtc tggacctggg tctcctagct gactgcact gctgccccat gggtaatca 7440
 15 gctcagcata ccgtggctga acagctacct cataccaagg cctgtggcgc catgacaggg 7500
 attgacaggg tccctgcctt ggaaaccct agtctaagta gaggagactg acaagtcaat 7560
 20 gcctccatc agtctgtca acacacgtt accaagtgcc tactgtgtgc tgcagaggcg 7620
 aagatgacac agctcaggcc ttcccttga gcttacagt caggaggaga gactgaccag 7680
 tgactgccag tacagttgac tatgggacaa tgtgtcagc ctgggggaga gacgaagaag 7740
 25 gtaccctat agcaccagat gacaggcagc agccccacag gccagggcag ctgctcagag 7800
 gagagtaggc caagcagaag gcaaacagaa ggctgcaggc attgccatc gagagctgga 7860
 30 ctcaaactg ggcatcatac cagcctgggt tctagctctg cccagcccct tattggctgt 7920
 ctaaccctga gcaaatccct tcacctctc gagcctcatt cctctatctg taaaccagt 7980
 ataataattg gaacattcat ttaaggacta aatgaggtcg tgaagcattc agcagatgct 8040
 35 aggtacggaa actcgtgaa gtgggggcag gtaagaagc ctctggggat acgaaggcat 8100
 ccagggacta gttgtggcag gaggtgtta ccacttaggt ctgaaggga aggagaggga 8160
 40 atagcttcc ctctgccag ttggagccgg tggcatggag gagaggctgc ctgtggggaa 8220
 tcaccgagg gttaccgt gccatgcga gggagttagg aggtaggag ggagtggggc 8280
 agatgcacac cattttttt ttttttgag actctgtgc ccagactgga gtgcagtgt 8340
 45 gccatatctg cacctctgcc tcccgggtc aagctcactg caacctctgc ctcccgggt 8400
 caagcgattc tctgcctca gcctcccgag tagctgggac tacaggtgtg tgccaccatg 8460
 50 cctggctaatt tttgtattt ttaatagaga tggggttca ccatgttggc caggtgtgtc 8520
 tcgaactctc gacctcagg gatccccac ctggcctcc caaagtgtg ggattacagg 8580
 cgtgagtcac cgtcccagc tgctgatgca ctctgtcct tctaactct gctagtgcct 8640
 55 cccattggct gagcccaact ggaagcttg caaggagct ggtgtgcag ttgactga 8700
 gcaggctgga gaaggctgga gaatagacta ggggacaaac cgaattgcca gtgctgtat 8760
 60 gtcatgatt aggcattgg tccagggcct gagcttact ccatgtccat cctgccaga 8820

gccttggcac agcctggctc ccagacaaga tgtcaagttc agaatccttc ctaaaaggaa 8880

tcctctaigc cagaccgtgt tgcagggata tgggagtgct gggctcccag cctgatcaag 8940

5 gagcgagaaa actcaggctc ctagtctgtc ctccggggca ctacagggga caaggtggga 9000

ggctgctggg ctgggatgtg gggacaggtt tgatcaggta aggccaggct gtggctgtgt 9060

10 ttgtgctgt ccaaattggct taagcagagt ccccgccct ctctggcttc tgcaggcctt 9120

gaagttgcc catgtgact acatcgagga ggactcctct gtctttgcc agagcatccc 9180

gtggaacctg gagcggatta cccctccacg gtaccgggag gatgaatacc agccccccgg 9240

15 taagaccccc atctgtgcc tgcaccaccc catctgagct gaatcattt gctctgccct 9300

ggcctggcct cctgctggt ggtttccact tctcgggggg ctttgggact cagcacctcc 9360

20 actgacctt tttttctg ccatcccca tccctgcag ccccaactgc ctgccttct 9420

gttgccccc aaatgcaaaa gtcttgctt aaatgatcct ctttcttc ttttcttg 9480

tttctttt ctaccattt ggaatggccc agcaggctgc acttacctg gaaggagggt 9540

25 tcatctgatg gtgactctac ctaggcccc caggcctcta taactccag tgcctgcag 9600

actggaccag atcctttaat gggatagaca caacctgtc tgggatgcct ctgcctacct 9660

30 tcctgtttg ctgtccacc tgctccagc tccgttggc ttctggggc tccctgctg 9720

ggccacttg tgtctccct ctaggcctt cttccactg ttcctctgc ctggtgtggc 9780

ctggctatg aaggaggga ggaggagcg ccatggaaaa cggctgcat tctagcagg 9840

35 actgcaggt ggcaattcag tcggggaaga ctctagatgc acctggcctg aggagagaat 9900

gaagggttct agttggactg tgtaagtt gaggtgccc tgggtgagg tctggagctc 9960

40 agcgcagaga tgatgcaatg tgggggtcc atgcaaatg gtgccaggac gcagagctg 10020

gggtgaactc agcttcacc ccttaccgt tctcgtggga tctgggaag ccactttct 10080

ctatgagctt tgcgttct gtctgtaaaa tgggcacata acctgtccc tgccttctc 10140

45 acaggttct gtgagactcc aatgagttga aggatgtga gatgctttg gaagtga 10200

gttggggggc tactgtgtga cttgcatac acccaaactg tgtgacctg catatgtctg 10260

50 agttgctgcc attgcaacag atcagagctg gtgggctggg tgtggagaaa gggtttgt 10320

gggggacatc ctctggcaag ggtggcagca gcagaagtga ggggcctgt cggctatgtg 10380

tgctgacctg gctgggag cctgtggcca gggagaggac agctcctct taggaagagc 10440

55 ctgttcctt ccaaccaggt gagacctct cagtggagcc ctggagcccc ctgtactcca 10500

catcagtgc tcagggacct cccggagcag gctaataca gagaccaaga gggacactgg 10560

60 cagaggatca cagagacccc agtcaggga gggactgaga agatcttgc ccctaagta 10620

gtttcctagc actgctgtga caaattacca cccctcggt tgaacaagt tgattctctg 10680
 5 cagtcttgga ggccagaagc ctgaatcagt gtcggcagga ccactttctc ccggggggct 10740
 ccaggagaa gcttctcttg cctctccgt gtccaacag cggcagcaca ccaatcccag 10800
 cctctgtctt cacacagcct tctctgttc tctctctct tcattgtctc ataaggacac 10860
 10 ttgtcattgg atttagggcc cactggatcc tccaggatga tctcatgtgg ggaaccttaa 10920
 ccacatctgc aaggaccctt ttccaaata aggtcacagc cacaggttgt gggggtagg 10980
 atgtgagtgt atctcttgg cagccactgt tcctctctc ccttggggcc agaagcagac 11040
 15 gtggggccct ttctcccca taggatgcc atggattgcc cccctcccg ctcccccga 11100
 gtgtctgtgg gaggtggcag gaatggcagg caggggtgtg gaacccttc tggagtata 11160
 20 tcaagggtt ggctggagga agtctctctg gagctgttg gctggcatgg ggcaggctgg 11220
 ctggggccag cagcagctt ttattcatg gggaggccac aagcatgggc cctagagctg 11280
 gctgccgccc taaacccag accctgcact ctaactgtg tgacctgca tacgtcactc 11340
 25 accctctctg atctcaggt tctctgcaa aaggaggta atgataacc tactctggg 11400
 gggctgttg gagggtaaa tcagttattg ctgtagcatg catttctctg tcaggtattg 11460
 30 agtgagggtc tgtgattta gccctgcatt ttctttct taccattcaa taatacgtt 11520
 ttgagcacc actgtgcgc aggcaccata ttaggtgctg gggatacaa tgtaatgaa 11580
 atgaatgtg tctctcccc caacagtga tccagaagat taatccattc cttaaacaaa 11640
 35 tgctactga cacagattag ttctggatag gctgagagct ctgaaggagt gcaggcagct 11700
 gcgagcctgt gtaaccagca gaaggatcag gaaaggattc ctggaggaag cgctgttcta 11760
 40 gccaagacct acgggggcat tattaaccag gcaaaggga cgggtgtcaa gcagtggaat 11820
 gaacgtggat tgaagctgt aggcaggagg gagtgtggc tgtgcagaag ggaccgaggc 11880
 tggtagagacc aggagggcct ggggtggcctc caggtcagat gtgaaaggaa gaactggcc 11940
 45 acagtctgag ctctcaggc gtatggcagg gctgcctgt gagagggaat gagtccctg 12000
 ctctggaggt atgaagcag gactgggctc tcacctgcca gaggccacag agcttccag 12060
 50 aggttgaag aggcactcc aaggcctct tgcctctgag agtgggtgct cttctgagg 12120
 ccacttgcc acgtgtcac agggaactag cagcccctgc ctacccggg ggtttggaag 12180
 atagaggag gcttaggaag ggcctgtgt ccatccgag ctggggccct ttccagcctc 12240
 55 tactggaag gaagcccaag gatgttctg tgggggctt taccaggccc acctgccctc 12300
 tgctggcat gctgcagcc tctgacct gtcccagcag gacagtgggc tgggtgagc 12360
 60 gggcaggaac cgctgcact tagaagggt ggggtgcct ccccgagctt ccatctgccg 12420

ctggggccac accccaggcc cagggatggg accccacagt ggtcacatca tcttgacga 12480
 5 gaaccagggt acagctcctg gagcagatgg tggcccaag cacgggtggg accagaaagg 12540
 actctcacct gggctaactc agctgcagcc tcagttccct cctcacacac gacgaggaac 12600
 atggactgga agcctgcca gcaggccttc tgctcgatgt gcgttgtgtg gcttacgtcc 12660
 10 agggagggaa gcagcctctg tgctgtctc tagataagcc tgtattcccc gggctgtctg 12720
 ccaatgtatc cagttgtccc gtcagcctgg aagctctgag ggaaaacctt gggctgtctc 12780
 ctgagcacct gtatccccg cagccagccc ggggcctctg ctaggagcag actgagcatg 12840
 15 gcttatgggc ctggcaccat ctggcctctg cccaccttgc tggccttgtc ttgtgtctgc 12900
 ccctcgaca ttccatagcc cagctcaata tctagtgggt cctctagggg ggcgagcact 12960
 20 gtttggctc cagatgtctt caggtcggag ctcacagcgc tctcagccac ccctcccag 13020
 ttagcaccg ggcacatggt agatgcctat tgatgagtg aagctcctaa cacactcaga 13080
 gagaaggac tccgcctcat cccacagcct gggaggagag gcagactgcc aaggacctgc 13140
 25 tcagcatgct acagaagaaa ccaaagtgcc cacgggactg atcagtggag cttcctgccg 13200
 agactggagg ccttagggca gggtagacag tgtgtgtgca ggctggggac tcacagtctg 13260
 30 gactgtgccc agacctacta gcatagtggg tgggtgggag gatgcgggac tgggggccga 13320
 cctgcctga aattcatgtg ggatctcaga gcagccactg aattgctctg tagggggcta 13380
 aatagtggcc cccacagata cacacacca gacagagcct gtgagccaga cctatttgg 13440
 35 agaaaaggtc ttgtagatg taattaagca tctcaagatg gcatcatctg gattatgcgg 13500
 tgggctgtaa gtctgtgat gtgtcttat gagagaaagg cagagggaga ttgacacac 13560
 40 acaggagggg ccacgtggag acagaggtgg agattggaga aatgtggcca caagccaggg 13620
 aacaccagca gccaccagaa gccggaagac gtgaggcagg gtcttccca gagccttcgc 13680
 tgctgagtct gggaattgt gaccgaagcc ataagaagtg ggtacacgcc ctgagcctcc 13740
 45 cacactgct cacctgtcct gagatgagaa tctctactct gcagcatatt tggaggatca 13800
 ctgcgggggc cacagagggt ctgttcagat ggcacttcag aagactcagg agaccctggg 13860
 50 gcaggagcag ttgactgac agcccagagg gctgcctct gattccacct gaggccctgc 13920
 tttctggc tgcaggggtt ccagggccag gccatttccg ctggcgagg actctgctag 13980
 cagcaacctg cctgaagtct tctttggcc tggctgagag ttctgagac ctgcgtgga 14040
 55 gcggagggtc ttcttctt gcttcttctc tctctctc ccttctccat ccagcaggct 14100
 ggacctgcct ggcactgtg agctctcct acttctcct ataccctaac cttgtctctg 14160
 60 catggcgac tccccagtg agtctctgc agctttacc ccagtgcctg cttctggag 14220

aatccaaact gatccagtta gggatgataa agttaggggt aggcgctcgg tgactgtttt 14280
 ctctgaggtt gtgactcgtg tgaggcagaa gcagtccccg tgagccctcc tggatcttg 14340
 5 tggagtggag aacgcttga cctggagcca ggaggcccag acatacatcc tgtccgagct 14400
 gcagcttctt gtctctaaaa tgagccggcc agcgcagggt gccagacatc actgttattc 14460
 10 tccttgagt ctttaaactt tgtgtcttt cttgcagact cggtagagctg tgaaaggcta 14520
 taataggggc ttattttac acttgatac ttttttga acattcatat tattgttaga 14580
 tattgatatt catatgaagg agcaggatga ctgggtcct tcttggcagt agcattgcc 14640
 15 gctgatggcc ttgacagtt acctgccctc tctaggcctc ccttctctg tctatgaaat 14700
 acattataga ataggatgta gtgtgtgagg attttttga ggtaaacga gtgaatatat 14760
 20 ttaaggcgct ttcaccagt cctgggatgt gctctgtagt ttctgtgtgt taactataag 14820
 gttgacttta tgcctattcc ctctctccc acaaatgtcg ccttggaag acggaggcag 14880
 cctgggtggag gtgtatctcc tagacaccag catacagagt gaccaccggg aaatcgaggg 14940
 25 cagggtcatg gtcaccgact tcgagaatgt gcccaggag gacgggaccc gcttcacag 15000
 acaggtaagc acggccgtct gatgggaggg ctgcctctgc ccatacccc atcctggagg 15060
 30 tgggtgggga ctgccacccc agagcgttc agctgtactc ctgggttgca cccccccag 15120
 ctgtcactgt cccctccctg ccacagttg tgggaagggc gttcatccat ccagccacct 15180
 gctgattgt tatagggtgg agggggggtc ttctcatgt ggtccttg ttcgtcgagc 15240
 35 aggccagcaa gtgtgacagt catggcacc acctggcagg ggtggtcagc ggccgggatg 15300
 ccggcgtggc caagggtgcc agcatgcga gctgcgct gctcaactgc caagggaagg 15360
 40 gcacggttag cggcaccctc ataggtaagt gatggcccca gacgtggtc tctctcatc 15420
 tggacctggc ctgggaggtg gcttgggctg ggcccaggga gagctaagt ctctaacca 15480
 agaatgctgt ggcagcctct gccgcagagc cagagaacca gagtgccaag gctggcaggg 15540
 45 ttccagtg ccacgagtc agatgaagaa acccaggccc caagagggtc atgcaggtag 15600
 cccagggagt tcagcctga ccttgggtca atgaccttc cacagttcca cactgtccc 15660
 50 ctttaaaat ccggtgatgt cttatgtct ttgttatgt tatctcaat gtggaggac 15720
 tcgaggtgat ctaagcaaac ttttctatc ttctgcttc atacctga gaccaggga 15780
 ctactcact tgcagtactg ggccctgcag gtcacactgg ccaggcagat gtgtggagg 15840
 55 aactggcaga ggacttttc tagactgtga ctacattag tccaccagc ggcccccta 15900
 tgaagtccag ttgagaacta ggactctggg ggccggtgga cagagaagag ggagggttct 15960
 60 ctccctfact gacttcttc tgtggccaga cattgagcaa ggcctctga cagcatgtcc 16020

tggggctggc ctgcccgtag ctgctaaata gttgacgaaa ccagtcacaga gaggggaggt 16080
 gactgccagg gtcgcacagc tcaagctggg gaactcgctg ggaaaactgt cagctctggg 16140
 5 cagcagcttg acttccactg taagccccag cccccagggg caaacactgg ctctggtgct 16200
 ggcagaggca gccactagc ctgtttcaaa ggctgagaag gcccaggagt ctgccctgtg 16260
 10 ctccaccagt tctgccctga gactttccta cagagtacag gttttgatgt tcagttttaa 16320
 aggaagaat caataacctt ctgccccatc aggtgacccc ttgtgcctgt cccaccctt 16380
 tattgactga cctcggtca gtcaggctag ttctgaagg tcagtgtgtg gaggggaggg 16440
 15 tgttctttcc cagaaaggcc ttccccaggc ctggtgtctt ggctctgga ggacttcctg 16500
 gagaagtccc ttcttgggg tcccagtcag tgatgggaa gcccttattg catgacctgg 16560
 20 cacggggcag gggctcaaca gtcactattg ccttcctgc cactgccatt tctcctctg 16620
 taagcagggt attgtgtgc cagtctgagc acagagataa gcacacagca ggtgcttaat 16680
 aactagcagc tgtaggctgg gcgcgggtggc tcatgcctgt aatcccagca cttgggagg 16740
 25 ccgagggtggg cagatcacct gaggtcagga gtccagagacc agcctgttca acatggtgaa 16800
 accccgtctc tactaaaaat acaaaaatta gccaggcatg gtggtgggtg tctgtatccc 16860
 30 agctacttgg gaggctaagg caggagaatc gcttgaaccc aggagggtga ggttgacgtg 16920
 agctgagatc gtgccactgc aatccagcct gagtgataga gcgagattcc atctcaaaaa 16980
 taaataagta aataactagc agctgtaaat gtggctgttg ttctcacct ccacactcag 17040
 35 tgccactcca ctccctccct ccgtggtgtg aggggcctca ctagctgtct cctaggagga 17100
 gcatggctgt gagattccag ctccatcctt ggccacggct cctggagaca tottagaggg 17160
 40 caggatccag aaggctccca cacctcattt gacaggggag aagctgtcag ttccaggctc 17220
 ccttgacat cagggccaga gctgcgttag gcctccagtc tccaggccac tgggccagag 17280
 ctacacaggct ggcagagggg tagaactgtt actggtggct ggggtcagtg gctcacgcct 17340
 45 gtaatcttag cactttggga gggcaaggcg ggaggatcat gaggtcagga catcgagacc 17400
 atccttgcta acacggtgaa gcccgtctc tactaaaact acaaaaaatt agccgggctg 17460
 50 ggtggcaggc gcctgtagtc ccagctactc aggaggctga ggcaggagaa tggcgtgaac 17520
 ccgggaggcg gagcttcag tgagccgaga ttgcgccact gcactccagc ctgggcaata 17580
 gagcgagact ccgtctggaa agaaaaaaaa aaaaaagagc tgttactgtt gacagtagca 17640
 55 tgaggtagac catggcctgc accaaaatgg gggagtggag tgccactgag gccagaagga 17700
 accacaccct caagggtggg gagttatggt atgggggggc ctaggcatgg agtcttttaa 17760
 60 ttcttagac aatctggga gcaactgtcc ctgttcaca gagggcgggg ccacacagct 17820

ggtgagtggg cagccaagac tctgtcaag ttgtgtggg tccaacactt gcggccacgg 17880
 tggaggggca tctgagccag gcctcagaga gtggcggggg aagttgggtg gggaagtgtg 17940
 5 ccttctcat tctctgagg ctcactctct tgggcctct cttcatgga aagggataat 18000
 aaggttattg tgaggatccc ctgagttcgt atattcagac gcttagacag agccaggcac 18060
 10 agagaagggc cgggggttg ctgattgat tgcgtgtga attgctaata tctccagtt 18120
 tgtattggtc aaggttctgc agagaagcag aaccagtagg atgtatata taagagtttc 18180
 aagctcatgt gaccgtgcgg gctggcaagt ctgaaatccg cagggcaggc caggcaggct 18240
 15 ggcaattcct gcagaattg atgttgaat actgagtctc aaggcagtcc tggggcagaa 18300
 ttcttcttc cctgggaggg ctcagtctgt tctttaagg cctcaactg attaaatgag 18360
 20 gcctgcccc a gttatagaga gtaacctgcc ttactccgtc ttctgattta aatgttagtc 18420
 acatctaaaa aatatttctg cagcagcatt tccactggct ttgacaaa catcaggcca 18480
 caaagttgat ccccaaaatt aaccatcact ctgtgcctgt aagggagggg ctgggaaagg 18540
 25 ggagcaggtc tcccaaggg gtgaccttg cttgttctc cccaggcctg gagttattc 18600
 ggaaaagcca gctgtccag cctgtggggc cactggtggt gctgctgcc ctggcgggtg 18660
 30 ggtacagccg cgtctcaac gccgcctgcc agcgctggc gagggctggg gtcgtctgg 18720
 tcaccgtgc cggcaacttc cgggacgat cctgcctcta ctcccagcc tcagctccc 18780
 aggtaggtgc tgggctgct gcccgaagg gcgggtaggg ggcgaggggc ggaggcgga 18840
 35 gggagggcgg gcgggcaggc gggcttctg tggcacgtgg gcttcttg gcacgttct 18900
 ggaggccgaa ccttctggc ttggaagga gtcgtcagag acccccgcca tgcgggaggc 18960
 40 tggggaggaa ggggctgaa acctccatca tcgcagagtc tgaatagcag tggccccgcc 19020
 atgcgccac gtacggcgc ctacgtagcc acgccccac acccgtcct ggccacttc 19080
 cctctgaag gtcttctggt accgcccc tcccacttc catcccagg cctgcgtcc 19140
 45 tctgccaat actcttggg cctccctgt gtccagctct ctccgggct ccatgactga 19200
 caactgagc aaggctaag tgaatgggag cggttgagg ctacagctc tcaccgagg 19260
 50 aacatccaca gagtgtccg catgccggt gcagtgtggc tgcggggaca cagacacgga 19320
 gcctcggccc tgaggagctg gggggcagt accgtccctc ctctgacca cactcctcc 19380
 agtgtcagga cactcgggt atctagggga aggaatctt ttccactca agtctggaac 19440
 55 ttcaagtctg tgtgtgtcg tgcgcgcgc gcggtgggg gtgggggtg cagagcagat 19500
 gcgtacctga cagcgtaac ctaggcccc cctggcctat caaggcttc ctggcgccg 19560
 60 aattaaagg catcaagcaa acaaagccca acacatctct gcctgtctc ctgagttcc 19620

ccccgtaggca cttagaacca ctgatacac cgaatagttt cctatctccc ccactaggat 19680
 gtaaactcca cagggggcatt gggaatgctg cctggctatg gtagggacag aggggagcac 19740
 5 cagggcgggg caggggtgcc agagtctgc ctgggcagtc agatttctt taggagggga 19800
 cattgagtg ggacccaaac aggtgtatag cagttgtcca gccagctgg caaggcctga 19860
 10 gtctgcctct gcaacccctc tcttgggctc ctttctctgc caccacctc ctcaccttc 19920
 caggtcatca cagttggggc caccaatgcc caagaccagc cggtgaccct ggggactttg 19980
 gggaccaact ttggccgctg tgtggacctc ttgcccag gggaggacat cattggtgcc 20040
 15 tccagcgact gcagcacctg ctttgttca cagagtggga catcacaggc tgctgccac 20100
 gtggctggta agtcaccacc ccactgcctc ggccaccgtg atgctaacag cccctttggc 20160
 20 agtcagggtc tgtgccggga cctccagtgc caggctctgt gcagggggac cagagatgaa 20220
 gtaggcctga tgggtccttc aaggacactc agtctgatga gggaggcgag tgcacagagg 20280
 aaacacgagg tcagggtgt attagaggga gccagagga ggcacctgcc cagcccagg 20340
 25 gtcagagaag gcatcttga ggaggacat ttgatcgga gcttgatga tgaataggag 20400
 ttcacctggc cgataagaca gcaactacca aggttagag gtgtgagagg aggtgtctt 20460
 30 acctcactga gtaaggactg caggcggtt acctcgaga agagagctta gtgtctgtgt 20520
 gcacgtgtgt ttgtgtgtat gtgtgtgct gtgtgactg gcaggagtcc cctgtgggg 20580
 caggagggcc gggccatcac catcttcac cattacccc tgcaccaggc attgcagcca 20640
 35 tgatgtgtc tgccgagccg gagctaccc tggccgagtt gaggcagaga ctgatccact 20700
 tctctgcaa agatgtcatc aatgaggcct ggttcctga ggaccagcg gtactgacc 20760
 40 ccaacctggt ggccgcccctg ccccccagca cccatggggc aggtaacgag gatggcaggg 20820
 tgggcaagtc caggctgggg cttgggaggt ctgtgtgacc ttgacagtct ctccctctc 20880
 ccttgtctgt gtaaggagga tgacgccacc ttaaatagga ttaaatagaga atggggctct 20940
 45 gaaagggctg tgcaatat tcataacgtg ttttataga gacagttgag tatgttctt 21000
 aagccctct ctctctacc atgaactaaa gatttctgt gaggtcccct cactccagc 21060
 50 accccctct catcccaggc ctttttga ggttggcagc tgtttgcag gactgtatg 21120
 tcagcacact cggggcctac acggatggcc acagccgtc cccgtgcgc cccagatgag 21180
 gagctgtga gctgtccag ttctccagg agtgggaagc ggcggggcga gcgcatggag 21240
 55 gtgactgtac cctcctctg tgtgtgtgt tgtgtgtgt tgtgtgtgt 21300
 tgtgtgtgt tcagtgttg gccctcagg acccccagca agccctcca tctccagac 21360
 60 tccagctct ctgtaagct acagggttg ccagaccagg agtggggcac tctcactt 21420

acgcggtctgg gggctgctgg agagagccac agcggaagg gttcctaga ggctgcagga 21480
cagtgtgga tggatttca atgtcacct ggggtgagc gtgcggcagg gccgcgtgag 21540
5 ggtcagcgat ctgtactct ggactcagcc atctctaggc ccctctcact cagggtctcc 21600
atggttctgg gagctgagaa atctcaaacc agcaaaaaag tggaaatgat gttgatgcta 21660
10 caggatagtg cacagatgcc atctgggtgc agcatitttg tggaggga ggtcccagct 21720
aggagagtga ggaggggcag gcatttctgg cttgaggaga tggggtctta atgctcgtgt 21780
gagaggcaga gtgggtggag tggagctggc tggatccttg ctttggcctc ctggatttct 21840
15 ctctatctcc atttgaaac cactctgtgt ttgaagaac tttgagtat tcagagctgc 21900
ccactggcag aacagtcttc cttgggcagg agtgagctcc ttgtcccag aaggctgggt 21960
20 ctggctggcc cctggcaggg aactgatga ggggtgctga gttgatctg tctagtcct 22020
ttctgtgtt tcaaagcca ttctaaagca gattccatt tccgtcttg actctaaggc 22080
ccaagggggc aagctggtct gccggggcca caacgcttt gggggtgagg gtgtctacgc 22140
25 cattgccagg tctgctctgc taccacaggc caactgcagc gtccacacag ctccaccagc 22200
tgaggccagc atggggaccc gtgtccactg ccaccaacag ggccacgtcc tcacaggtag 22260
30 gaggtctggc ttgccctggg gtgaggagg gtctcttct ccttatgcac cactgccc 22320
cgaggcttg tctcacaag tgtgatccat gagactcaag cctgactgc agttccatac 22380
tctggtctg ccacttccat gccctttgag cctgggcagg tgacctact tctctcacc 22440
35 tcagcttct cctccataag agggaaaaag gtattacctg cctcattgtg ttgaaggag 22500
atgggcagca tctagggcac tggcctggag tatgcagggt gctttgccta aggtggtgca 22560
40 gtccaggaga ggcagctcca gagagaggcc cccggctggg gctgaaagga gggcagacct 22620
cggttgaat ttaccctgc cgctctatag ctgtgtgact tgggcaaatt acttaacac 22680
tctgtatgag gaaatgatga gtgctaagca cttagcttag tgccgggaca atataaattc 22740
45 tagctatcgt tactattgtt tcatcacc gccgtttta aatccagcct ctggtatagg 22800
caactattga cgggctaccc tgtgtcgaac acatgccag gcaggtagca ggaagtcaca 22860
50 gatggggacc tcttggggca tcaaggatg gtgccctgag gctgagctgt tctggttggg 22920
tggagcatga gaggtctggg aagacagtgg gactccagcc tgggaataaga ggctcagagt 22980
tgattctct ctgagcacgt ccaggggaac cactgagggt ttgggaacag gagagtgagg 23040
55 gtgagaacct ggttctgggc acagcaggct ggcatttagg atgatgttc aggaagatg 23100
agcatagtca ggtggctggt gccctgtcc aggggagagg ctccgtcagg ttacggggtc 23160
60 ctggcttga ggaagtcg ccatgctcta atcacgtcc ccttgaag tgctcagccg 23220

atgagctcac aggcacatgt cagtttgaag tcattggaatc tgactccatg aagcgcacct 23280
 caaagagcac cattttgcag ctaagggaaac tgcaggctgg acatgctgag tggctgcccc 23340
 5 gagcccttgc agctaggaca tagagaatgc tagtaaccac aaccctacca tgttcagagc 23400
 acatgccagg ctccatgctg gggcttcgca cgtgtcatct tcacagtgtc cctgtgagta 23460
 10 ggtgtggttt ctcttccat ctacaaatg agtaaacaga gcctcagtgt agctaagtaa 23520
 ccactatfff aggtttctta gccaatgggt gtgtctgact cctaagccca tggagggcat 23580
 tctgaggtgg ttcagacaga ccccggtta cccttgaact tctgcctgct ggctgcatag 23640
 15 ggaggggctg gggggagttt gagcatctca ggccatagag cccctgcctc actgtctcca 23700
 tctctgggtg gaaagatggt gtttccctg agaaactaag gctcagagag gttgaatggc 23760
 20 tctccaagg tcacacagct ggtcagctgc agagttgaga acacaggagt cctggtgctc 23820
 aggccagcat ctctttttt ctttgagttg ttctaggtt tctagctct tgcctcagac 23880
 cttaaagaga gagggcttga tggggatggg cactggagac ggagcatccc agcatttcac 23940
 25 atctgagctg gctttctct gcccaggct gcagctccca ctgggaggtg gaggaccttg 24000
 gcaccacaaa gccgcctgtg ctgaggccac gaggtcagcc caaccagtgc gtgggccaca 24060
 30 gggaggccag catccacgt tctgtctgcc atgccccagg tctggaatgc aaagtcaagg 24120
 agcatggaat cccggccctt caggagcagg tgaagaggcc cgtgaggccg ggtgggtggg 24180
 gtgtgcgtg tctctctgc acagctttc tgtgtcagtt tgtgccacca ccataccgcc 24240
 35 atgcatcagg gtggcggttt gccaggtaga tctgtgggc agctccgcc attgtgtgga 24300
 cagcatgtat atgtgtctt gtgtggctgg gtctgtttt gctttgtcc agatcagtaa 24360
 40 ggtttgtac ctgggtaccc cactccactt ggagtagaat gtgcataaat atggcataaa 24420
 gaaatgcaat atgcatgcat ttattgattg atctatfff tctgagatg gggcttctgt 24480
 gtgttgccca ggctggctc aaattcctgg gtcaagcaa tctctggtc tcagcctccc 24540
 45 caagtgttg gattataggc atgagccgct gcacctggcc tctctgatct atttaacaaa 24600
 cctgtcggga gggctcagg gtcaggagca gcactgggt ctgaggacac agagctcact 24660
 50 cagccgtgac ccagaggggg tgctgagct gcatgctgaa ggtgttagc atgaccagca 24720
 aggcaagaaa aggcctgcc gagattagca aggcattgac caagccctgg aatgtgacag 24780
 ccgggccttc tagaaacctg agtgtataac tctcctaaa agccagtagg agctcctcaa 24840
 55 aaggcagccc taaggagtcc actcttaaat gaactcagag tcagttttaa aatgcaagtc 24900
 tgtgttgatt ctggtctgga tgggtcattc ctgagagca aaagacagtc ttgttcttg 24960
 60 atccactgc cctgggtaca ctgagggtg ctaggttcca ggtgtcttc ctggcactgg 25020

ggagggatac aggcccaaga gacatgctgt tctccctcct ggagcatcta ttttagtgga 25080
 ggaagacaga aaacaaacca ttaatataga gtactgaaaa gatgcgatgg agaaaactat 25140
 5 agcaaggaag ggaatggggg gggagagagg tcaggagagg tctcgctgac aaggtggacg 25200
 aaacaggcca tgaggcagag aacatgttcc aggcaaagca aaggcccca ggtggggatg 25260
 10 tgcagggagt accaggaaac cagagaggtg ggaatagtta tgagatgggg ggtgcctcag 25320
 aggggacagg gccaagtcag gtgagacctg agggtcacag tcagcagtga gctggggcca 25380
 tgcaggggtc tggcctcaga ggagtgtggt ctggcctgga tctgaacctc tactgtggc 25440
 15 ctagctgctg agctgagaag agatgacaag gaccttgggc agaagcaggg agactggagg 25500
 gaggcggtgg aggggccagg cgttggggcg gggctcaggc tggagtctga agggagcctg 25560
 20 caggcctggt ggggtgatgt ggggtgggaga gggggaggat ggcaccaagg ctggggcccc 25620
 tggacagatg gagtggccat taagtgggat ggggcaggct atggggccat cagtttcaga 25680
 gggatgagtt tggcactggc atggtaggca tctgtctatc tccacggccc tcaaaccagg 25740
 25 catgaagcag gagctcacgt gtttggtcag ccatgggtca gaaccgcctg ggtgggaggt 25800
 gcgggggtgg agatacacgg ttgtgtcca aatgggtctt gagccagcga gggccgtctg 25860
 30 cactttggcc tcacagaagg atgtcggagg gagaaatgaa gtgtgggtgg ggggtcccggg 25920
 ccacgctaga catgtgcttt ctttccctcg ggtcttgga ggtgaccgtg gcctgcgagg 25980
 agggctggac cctgactggc tgcagtggcc tccctgggac ctcccacgtc ctgggggcct 26040
 35 acgccgtaga caacacgtgt gtagtcagga gccgggacgt cagcactaca ggcagcacca 26100
 gcgaaggggc cgtgacagcc gttgccatct gctgccggag ccggcacctg gcgcaggcct 26160
 40 cccaggagct ccagtacag ccccatccca ggatgggtgt ctggggaggg tcaagggtg 26220
 gggctgagct taaaatggt tccgacttgt ccctcttca gccctccatg gcctggcacg 26280
 aggggatggg gatgcttccg ctttccggg gctgctggcc tggccctga gtggggcagc 26340
 45 ctcttgctt ggaactact cactctgggt gcctctccc cagggtgagg tgccaggaag 26400
 ctccctccct cactgtgggg catttcacca tcaaacagg tcgagctgtg ctgggtgct 26460
 50 gccagctgct cccaatgtgc cgatgtccgt gggcagaatg actttattg agctcttgtt 26520
 ccgtgccagg cattcaatcc tcaggtctcc accaaggagg caggattctt ccatggata 26580
 ggggaggggg cggtaggggc tgcagggaca aacatcgtt gggggtgagt gtgaaagggt 26640
 55 ctgatggccc tcactccag ctaactgtgg agaagcccct gggggctccc tgattaatgg 26700
 aggcttagct ttctggatgg catctagcca gaggtggag acaggtgccc ccctggtggt 26760
 60 cacaggctgt gccttgggtt cctgagccac cttactctg ctctatgcca ggctgtgcta 26820

gcaacaccca aaggtggcct gcggggagcc atcacctagg actgactcgg cagtgtgcag 26880
 5 tgggtcatgc actgtctcag ccaacccgct ccactaccg gcaggggtaca cattgcacc 26940
 cctacttcac agaggaagaa acctggaacc agagggggcg tgcctgcaa gctcacacag 27000
 caggaactga gccagaaacg cagattgggc tggctctgaa gccaagcctc ttctacttc 27060
 10 acccggctgg gctcctcatt ttacgggta acagtgaggc tgggaagggg aacacagacc 27120
 aggaagctcg gtgagtgatg gcagaacgat gcctgcaggc atggaacttt ttccgtatc 27180
 acccaggcct gattcactgg cctggcggag atgcttctaa ggcatggctg ggggagaggg 27240
 15 ccaacaactg tccctccttg agcaccagcc ccaccaagc aagcagacat ttatctttg 27300
 ggtctgtcct ctctgttgcc ttttacagc caactttct agacctgtt tgcttttgta 27360
 20 actgaagat atttattctg ggtttgtag cattttatt aatatgggtga cttttaaaa 27420
 taaaaacaaa caaacgtgt cctaactct gcatagactt gactgcctag ggtgatgcct 27480
 tgcttatact aggaactggg taagttgtt gaatagttga gtaagccaag tatttgatga 27540
 25 gtactttat ctgagtaca agtattggc aagtactggt gatgtgaact tactcctgt 27600
 gcctatccta ggaatgaaat gaatgtctc ctgcagctcc cctgaccacc ctgacagtca 27660
 30 aagtgcctcc tcttgggtga cagggtccct acagcactct agatgctctg ttgtcctgac 27720
 ctcccaatgc cttttcatt ctttctccc cagtacctg cacacagcct ggcccagta 27780
 ttacggaat aagttacagt gccagatgct tctgtaatga gccagtgcta agtccatggc 27840
 35 tttttcatg atttaaaatt cagaacagtc tcagattggg tgcaatggct cacacctgta 27900
 atctcagtac ttggggaggc tgaggcagga ggattgctg tgttaggaa ttcaagacc 27960
 40 tgggcaacag tgagaccccg tctctataaa aaaatttaaa agattagcga ggtgtggtag 28020
 cacatgcctg tggccccgc tactcaggag gctgatatg gaggttgct tgagctggga 28080
 ggctgagggg gcagtgaact gtaattacat catcactgca ctgcagcctg ggttacagag 28140
 45 tgcataatga tccattcaa tgtgggacct ccaggccctc cactctaagg ctggtgaata 28200
 tagctgtctt aagcaagtc tctctctc tagacagccc atgcataag gaatctcagg 28260
 50 caaaattcct ccagattac atttctgac aattcagtgt cataatgga aagcattcaa 28320
 gagttgacag atggcaatg ctgaacacc caactgtgtt atctctgcc gttggaacct 28380
 aggctgtgg tgcaacccta gactctctc cttccctc cacagaatca agtatcagct 28440
 55 ggttagagat ccacaccctg acagctctgt gatgttgaa caacttggt cttgcagagg 28500
 gttagcaggt ggtcaccagg gatcggggag gaaggggtgt ggcttcagg aaggcgaaaa 28560
 60 tctggactag caaataggga aggggaccca tgtgagcaac gctggccact aggaatgaga 28620

ctgagacctg tgggatctag caagaagccc agtgtgacca gcgacacgat ctatgctggg 28680

gaccacttgg gagagccaaa agctttgggtg gagatgaatg gagaccatca acctaagttc 28740

5 agcatcctcc tctaagcttt gcagatgaat cctgaaatgg tcagccctc cagagaaaag 28800

aacagcaaca ggctcagagg acccacagtc cccittatta gtgtaaagta ctaagaggaa 28860

10 tcaacagcat ttagcaccag gcacaggctc gtgtccccc gccactacg gctgtgttct 28920

gatatatgaa gaatggcggc aagactcaa ctctgtttt gaaaaattta ttatactc 28980

ttagaagcta agaactttgc c 29001

15

<210> 1547

<211> 544

<212> ДНК

20 <213> Homo sapiens

<400> 1547

aatctgacgc tgttgggga gggcgaggcc gaaacctgat cctccagtc gggggttccg 60

25 ttaatgttta atcagatagg atcgctccgat ggggctctgg tggcgtgac tgcgcgcccc 120

aggcgtcaag caccacaccc ctagaaggtt tccgcagcga cgtcgaggcg ctcatggttg 180

caggcgggcg ccgccgttca gttcagggtc tgagcctgga ggagtgagcc aggcagtgag 240

30 actggctcgg gcgggcccgg acgcgtcgtt gcagcagcgg ctcccagctc ccagccagga 300

ttccgcgcgc ccttcacgc gccctgctcc tgaacttcag ctctgcaca gtctcccca 360

35 ccgcaaggct caaggcgccg ccggcgtgga ccgcgcacgg cctctaggtc tcctcgccag 420

gacagcaacc tctccctgg cctcatggg caccgtcagc tcaggcggt cctggtggcc 480

gctgccactg ctgctgctgc tgctgctgt cctgggtccc gcgggcgccc gtgcgcagga 540

40 ggac 544

<210> 1548

45 <211> 544

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

50 <220>

<221> інша_ознака

<222> (371)..(371)

<223> н являє собою а, с, г або т

55 <400> 1548

gagcacggtg gagagcgggg acggccggct ctttggggac ttgctggggc gtgcggctgc 60

gctattcagt gggaagggtc gcggggttg gagaccgga ggccaggaa gggcgagcag 120

60 agcactgcca ggatatctg cccagatttc ccagtttctg cctcgccgcg gcacaggatc 180

cggtggaggtt gcctggcacc tacgtggtgg tgctgaagga ggagaccac ctctgcagt 240
 cagagcgcac tgcccggcg ctgcaggccc aggtgcccg ccggggatac ctcaccaaga 300
 5 tcctgcatgt ctccatggc ctcttctg gcttctggt gaagatgagt ggcgacctgc 360
 tggagctggc ncttgaagt gcccattgc gactacatcg aggaggactc ctctgtttt 420
 10 gccagagca tccctggaa cctggagcgg attaccctc cacggtaccg ggcggtgaa 480
 taccagcccc ccgacggagg cagcctggtg ggaggtgtat ctctagaca ccagcataca 540
 15 gagt 544
 <210> 1549
 <211> 580
 <212> ДНК
 20 <213> Homo sapiens
 <400> 1549
 agtggggagc acggtggaga gcggggacgg ccggctcttt ggggacttc tggggcgtgc 60
 25 ggctgcgcta ttcagtggga aggttcgagg ggttgggaga cccggaggcc gaggaagggc 120
 gagcagagca ctgccaggat atctgccca gatttccag ttctgcctc gccgcggcac 180
 agacggaggc agcctggtgg aggtgtatct cctagacacc agcatacaga gtgaccaccg 240
 30 ggaaatcgag ggcagggta tggcaccga ctctgagaat gtgcccagg aggacgggac 300
 ccgctccac agacaggcca gcaagtgtga cagtcattgc acccacctgg caggggtggt 360
 35 cagcgcccg gatgccggc tggccaaggg tgccagcatg cgcagcctgc gcgtgtcaa 420
 ctgccaaggg aagggcacgg ttagcggcac cctcataggc ctggagtta ttcgaaaag 480
 ccagctggc cagcctgtg gccactggt ggtgtgtg cccctggcgg gtgggtacag 540
 40 ccgctctc aacgccgcct gccagcgcct ggcgagggt 580
 <210> 1550
 45 <211> 2976
 <212> ДНК
 <213> Homo sapiens
 <400> 1550
 50 agtggggagc acggtggaga gcggggacgg ccggctcttt ggggacttc tggggcgtgc 60
 ggctgcgcta ttcagtggga aggttcgagg ggttgggaga cccggaggcc gaggaagggc 120
 gagcagagca ctgccaggat atctgccca gatttccag ttctgcctc gccgcggcac 180
 55 agacggaggc agcctggtgg aggtgtatct cctagacacc agcatacaga gtgaccaccg 240
 ggaaatcgag ggcagggta tggcaccga ctctgagaat gtgcccagg aggacgggac 300
 60 ccgctccac agacaggcca gcaagtgtga cagtcattgc acccacctgg caggggtggt 360

cagcgggccg gatgccggcg tggccaaggg tgccagcatg cgcagcctgc gcgtgctcaa 420

ctgccaaggg aagggcacgg ttagcggcac cctcataggc ctggagtta ttcgaaaag 480

5 ccagctggtc cagcctgtgg ggccactggt ggtgctgctg cccctggcgg gtgggtacag 540

ccgctgctc aacgccgcct gccagcgctt ggcgagggct ggggtcgtgc tggtcaccgc 600

10 tgccggcaac ttccgggacg atgcctgcct ctactccca gctcagctc ccgaggtcat 660

cacagtggg gccaccaatg cccaagacca gccggtgacc ctggggactt tggggaccaa 720

ctttggccgc tgtgtggacc tcttgcccc aggggaggac atcattggtg cctccagcga 780

15 ctgcagcacc tgctttgtg cacagagtgg gacatcacag gctgctgcc acgtggctgg 840

cattgcagcc atgatgctg ctgccgagcc ggagctcacc ctggccgagt tgaggcagag 900

20 actgatccac ttctctgcca aagatgtcat caatgaggcc tggttccctg aggaccagcg 960

ggttggcagc tgtttgag gactgtatgg tcagcacact cggggcctac acggatggcc 1020

acagccgtcg cccgtgctgc cccagatgag gagctgctga gctgctccag ttctccagg 1080

25 agtgggaagc ggcggggcca gcgcatggag gccaagggg gcaagctggt ctgccgggcc 1140

cacaacgctt ttgggggtga ggggtgtac gccattgcca ggtgctgcct gctaccccag 1200

30 gccaaactga gcgtccacac agctccacca gctgaggcca gcatggggac ccgtgtccac 1260

tgccaccaac agggccacgt cctcacaggc tgcagctccc actgggaggt ggaggacctt 1320

ggcaccaca agccgctgt gctgaggcca cgaggtcagc ccaaccagtg cgtgggccac 1380

35 agggaggcca gcatccacgc ttctgtctgc catgccccag gtctggaatg caaagtcaag 1440

gagcatggaa tcccgcccc tcaggagcag gtgaccgtgg cctgcgagga gggctggacc 1500

40 ctgactggct gcagtgcct cctggggacc tccacgtcc tgggggccta cgccgtagac 1560

aacacgtgtg tagtcaggag cggggacgtc agcactacag gcagcaccag cgaaggggcc 1620

gtgacagccg ttgccatctg ctgccggagc cggcacctgg cgcaggcctc ccaggagctc 1680

45 cagtgcagc cccatcccag gatgggtgtc tggggagggg caagggctgg ggctgagctt 1740

taaaatggtt ccgactgtc cctctctcag cctccatgg cctggcacga ggggatggg 1800

50 atgcttccgc cttccgggg ctgctggcct ggccctgag tggggcagcc tcctgcctg 1860

gaactcactc actctgggtg cctcctcccc aggtggaggt gccaggaagc tccctcctc 1920

actgtggggc attcaccat tcaaacaggt cgagctgtgc tcgggtgctg ccagctgctc 1980

55 ccaatgtcc gatgtccgtg ggcagaatga cttttattga gctctgttc cgtgccaggc 2040

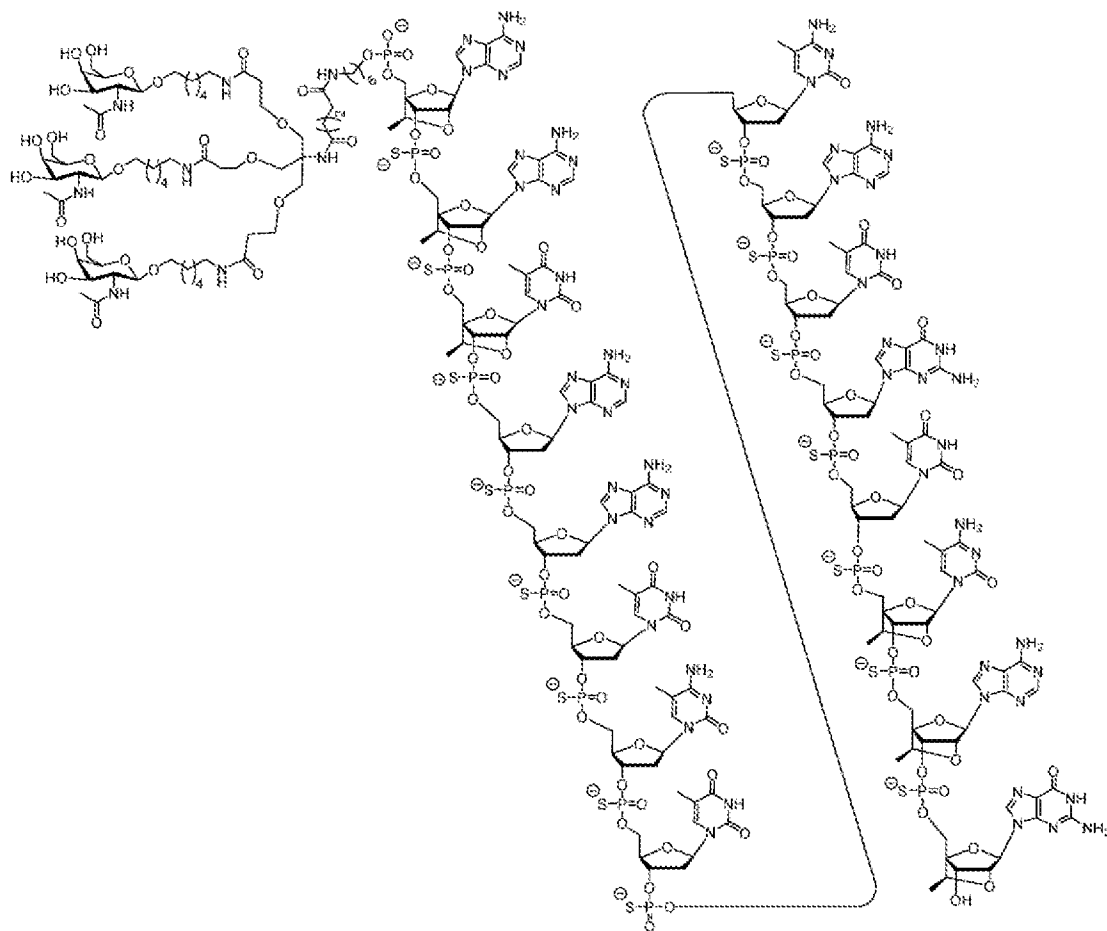
attcaatcct caggtctcca ccaaggaggc aggtattctc ccatggatag gggagggggc 2100

60 ggtaggggct gcagggacaa acatcgttg ggggtgagtg tgaaaggtgc tgatggcct 2160

catctccagc taactgtgga gaagcccctg ggggctccct gattaatgga ggcttagctt 2220
 tctggatggc atctagccag aggctggaga cagggtgcgc cctgggtggc acaggctgtg 2280
 5 ccttggtttc ctgagccacc ttactctgc tctatgccag gctgtgctag caacacccaa 2340
 aggtggcctg cggggagcca tcacctagga ctgactcggc agtgtgcagt ggtgcatgca 2400
 10 ctgtctcagc caaccgctc cactaccgg cagggtagac attcgacccc ctacttaca 2460
 gaggaagaaa cctggaacca gagggggcgt gcctgccaag ctacacagc aggaactgag 2520
 ccagaaacgc agattgggct ggctctgaag ccaagcctct tcttactca cccggctggg 2580
 15 ctctcattt ttacgggtaa cagtaggct gggaagggga acacagacca ggaagctcgg 2640
 tgagtgatgg cagaacgatg cctgcaggca tggaacttt tccgttatca cccaggcctg 2700
 20 attcactggc ctggcggaga tgcttctaag gcatggtcgg gggagagggc caacaactgt 2760
 ccctcctga gcaccagccc caccgaagca agcagacatt tatctttgg gtctgtcctc 2820
 tctgttcct tttaacagcc aactttcta gacctgttt gctttgtaa ctgaagata 2880
 25 ttattctgg gttttagc attttatta atatggtgac ttttaaaat aaaaacaac 2940
 aaacgtgtc ctaacaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaa 2976

30 **ФОРМУЛА ВИНАХОДУ**

1. Сполука згідно з наступною Формулою (SEQ ID NO:1016):



або її фармацевтично прийнятна сіль.

2. Сполука за п. 1, де фармацевтично прийнятна сіль являє собою натрієву сіль.

5 3. Сполука за п. 1, де фармацевтично прийнятна сіль являє собою калієву сіль.

4. Композиція, яка містить сполуку за п. 1 або її фармацевтично прийнятну сіль та фармацевтично прийнятний носій.

5. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль, яка складається з модифікованого
 10 олігонуклеотиду й кон'югованої групи, де модифікований олігонуклеотид має довжину 16
 зв'язаних нуклеозидів і складається з послідовності SEQ ID NO: 1016, де модифікований
 олігонуклеотид складається з: геп-сегмента, що складається з десяти зв'язаних
 дезоксинуклеозидів; 5'-кінцевого флангового сегмента, що складається з трьох зв'язаних
 нуклеозидів; і 3'-кінцевого флангового сегмента, що складається з трьох зв'язаних нуклеозидів;
 15 де геп-сегмент розташований між 5'-кінцевим фланговим сегментом і 3'-кінцевим фланговим
 сегментом, де кожний нуклеозид кожного флангового сегмента містить cEt-цукор; де кожний
 міжнуклеозидний зв'язок являє собою фосфоротіоатний зв'язок; де кожний цитозин являє
 собою 5-метилцитозин; і де кон'югована група являє собою 5'-трисексиламіно-(THA)-
 C6GalNAC3 і розташована на 5'-кінці модифікованого олігонуклеотиду.

6. Сполука за п. 5, де фармацевтично прийнятна сіль являє собою натрієву сіль.

20 7. Сполука за п. 5, де фармацевтично прийнятна сіль являє собою калієву сіль.

8. Композиція, яка містить сполуку за п. 5 або її фармацевтично прийнятну сіль та фармацевтично прийнятний носій.

9. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль, яка складається з модифікованого
 олігонуклеотиду, що має довжину 16 зв'язаних нуклеозидів, який має послідовність нуклеїнових
 25 основ, що містить послідовність SEQ ID NO: 1016, де модифікований олігонуклеотид містить:
 геп-сегмент, що складається з десяти зв'язаних дезоксинуклеозидів; 5'-кінцевий фланговий
 сегмент, що складається з трьох зв'язаних нуклеозидів; і 3'-кінцевий фланговий сегмент, що
 складається з трьох зв'язаних нуклеозидів; де геп-сегмент розташований між 5'-кінцевим
 фланговим сегментом і 3'-кінцевим фланговим сегментом, де кожний нуклеозид кожного

флангового сегмента містить сEt-цукор; де кожний міжнуклеозидний зв'язок являє собою фосфоротіоатний зв'язок; і де кожний цитозин являє собою 5-метилцитозин.

10. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль, яка містить модифікований олігонуклеотид, що має довжину 16 зв'язаних нуклеозидів, який має послідовність нуклеїнових основ, що складається з послідовності SEQ ID NO: 1016, де модифікований олігонуклеотид містить: геп-сегмент, що складається з десяти зв'язаних дезоксинуклеозидів; 5'-кінцевий фланговий сегмент, що складається з трьох зв'язаних нуклеозидів; і 3'-кінцевий фланговий сегмент, що складається з трьох зв'язаних нуклеозидів; де геп-сегмент розташований між 5'-кінцевим фланговим сегментом і 3'-кінцевим фланговим сегментом, де 5'-кінцевий фланговий сегмент і 3'-кінцевий фланговий сегмент містять сEt-цукри; де кожний міжнуклеозидний зв'язок являє собою фосфоротіоатний зв'язок; і де кожний цитозин являє собою 5-метилцитозин.