РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2 748 426**(13) **C2**

(51) МПК
C12N 15/11 (2006.01)
A61K 48/00 (2006.01)
C07H 21/02 (2006.01)
C07H 21/04 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
C12N 15/11 *(2020.08);* ***C12N 15/113*** *(2020.08);* ***C12N 2310/11*** *(2020.08);* ***C12N 2310/31*** *(2020.08);* ***C12N 2310/315*** *(2020.08);* ***C12N 2310/321*** *(2020.08);* ***C12N 2310/3231*** *(2020.08);* ***C12N 2310/3341*** *(2020.08);* ***A61K 48/00*** *(2020.08);* ***A61K 31/711*** *(2020.08);* ***A61P 25/00*** *(2020.08);* ***A61P 25/16*** *(2020.08);* ***A61P 25/28*** *(2020.08);* ***G01N 33/6896*** *(2020.08)*

(21)(22) Заявка: **2016116849, 11.10.2014**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
11.10.2014

Дата регистрации:
25.05.2021

Приоритет(ы):
(30) Конвенционный приоритет:
11.10.2013 US 61/890,108;
15.10.2013 US 61/891,313;
20.12.2013 US 61/919,540;
15.01.2014 US 61/927,903;
16.04.2014 US 61/980,502

(43) Дата публикации заявки: **16.11.2017** Бюл. № **32**

(45) Опубликовано: **25.05.2021** Бюл. № **15**

(85) Дата начала рассмотрения заявки PCT на национальной фазе: **11.05.2016**

(86) Заявка PCT:
US 2014/060194 (11.10.2014)

(87) Публикация заявки PCT:
WO 2015/054676 (16.04.2015)

Адрес для переписки:
119019, Москва, Гоголевский б-р, 11, этаж 3, "Гоулингз Интернэшнл Инк.", Карпенко Оксана Юрьевна

(72) Автор(ы):
ФРЭЙЕР Сьюзан М. (US),
РИГО Фрэнк (US),
СИНГХ Прийям (US)

(73) Патентообладатель(и):
ИОНИС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК. (US)

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **RU 97108591 20.05.1999 A1. RU 2002105021 10.11.2003 A1. US 20040038274 26.02.2004 A1.**

(54) КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ МОДУЛЯЦИИ ЭКСПРЕССИИ C90RF72

(57) Реферат:

Изобретение относится к области биотехнологии. Описана группа изобретений, включающая модифицированный олигонуклеотид, который способен снижать количество мРНК и/или белка C90RF72, композицию, содержащую эффективное количество вышеуказанного модифицированного олигонуклеотида, применение модифицированного олигонуклеотида для лечения заболевания, расстройства или состояния,

RU 2748426 C2

RU 2748426 C2

ассоциированного с C90RF72, и применение композиции для лечения заболевания, расстройства или состояния, ассоциированного с C90RF72. В одном из вариантов реализации модифицированный олигонуклеотид состоит из 12-30 связанных нуклеозидов и имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 12 последовательных нуклеиновых оснований любой из последовательностей нуклеиновых оснований SEQ ID NO: 20-401, 441-1545. Изобретение расширяет арсенал средств для снижения количества мРНК и/или белка C90RF72. 7 н. и 32 з.п. ф-лы, 95 табл., 16 пр.

RU 2748426 C2

RU 2748426 C2

RUSSIAN FEDERATION

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 748 426**(13) **C2**

(51) Int. Cl.
C12N 15/11 (2006.01)
A61K 48/00 (2006.01)
C07H 21/02 (2006.01)
C07H 21/04 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC
C12N 15/11 (2020.08); C12N 15/113 (2020.08); C12N 2310/11 (2020.08); C12N 2310/31 (2020.08); C12N 2310/315 (2020.08); C12N 2310/321 (2020.08); C12N 2310/3231 (2020.08); C12N 2310/3341 (2020.08); A61K 48/00 (2020.08); A61K 31/711 (2020.08); A61P 25/00 (2020.08); A61P 25/16 (2020.08); A61P 25/28 (2020.08); G01N 33/6896 (2020.08)

(21)(22) Application: **2016116849, 11.10.2014**

(24) Effective date for property rights:
11.10.2014

Registration date:
25.05.2021

Priority:
(30) Convention priority:
11.10.2013 US 61/890,108;
15.10.2013 US 61/891,313;
20.12.2013 US 61/919,540;
15.01.2014 US 61/927,903;
16.04.2014 US 61/980,502

(43) Application published: **16.11.2017** Bull. № **32**

(45) Date of publication: **25.05.2021** Bull. № **15**

(85) Commencement of national phase: **11.05.2016**

(86) PCT application:
US 2014/060194 (11.10.2014)

(87) PCT publication:
WO 2015/054676 (16.04.2015)

Mail address:
119019, Moskva, Gogolevskij b-r, 11, etazh 3, "Goulingz Interneshnl Ink.", Karpenko Oksana Yurevna

(72) Inventor(s):
FREIER Susan M. (US),
RIGO Frank (US),
SINGH Priyam (US)

(73) Proprietor(s):
IONIS PHARMACEUTICALS, INC. (US)

RU 2748426 C2

(54) COMPOSITION FOR MODULATION OF C90RF72 EXPRESSION

(57) Abstract:

FIELD: biotechnology.

SUBSTANCE: described is a group of inventions comprising a modified oligonucleotide which is capable of reducing the amount of mRNA and/or protein C90RF72, composition containing an effective amount of said modified oligonucleotide, use of the modified oligonucleotide for treating a disease, disorder or condition associated with C90RF72, and use of the composition for treating a disease, disorder or condition associated with C90RF72. In one embodiment, the modified oligonucleotide consists of 12–30 linked nucleosides and has a nucleic acid sequence, containing

at least 12 consecutive nucleobases of any of the sequences of nucleobases of SEQ ID NO: 20–401, 441–1545.

EFFECT: invention extends the range of agents for reducing the amount of mRNA and/or protein C90RF72.

39 cl, 95 tbl, 16 ex

RU 2748426 C2

RU 2748426 C2

Перечень последовательностей

Настоящая заявка подается вместе с перечнем последовательностей в электронном формате. Перечень последовательностей представлен в виде файла с названием BIOL0235WOSEQ_ST25.txt, созданного 11 октября 2014 г., размером 444 Кб. Данные в электронном формате для перечня последовательностей включены в данный документ в полном объеме посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Предложены композиции и способы снижения экспрессии мРНК и белка C9ORF72 у животных. Такие способы пригодны для лечения, предупреждения или облегчения протекания нейродегенеративных заболеваний, включающих амиотрофический латеральный склероз (АЛС), лобно-височную деменцию (ЛВД), синдром кортикобазальной дегенерации (КБД), атипичный синдром Паркинсонизма и оливопонтоцеребеллярную дегенерацию (ОПЦД).

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Амиотрофический латеральный склероз (АЛС) представляет собой нейродегенеративное заболевание, заканчивающееся смертельным исходом, с характерной клинической картиной прогрессирующего паралича, приводящего к смерти от остановки дыхания, как правило, в период от двух до трех лет после появления симптомов (Rowland and Shneider, N. J. Med., 2001, 344, 1688-1700). АЛС является третьим наиболее распространенным нейродегенеративным заболеванием Западного мира (Hirtz et al., Neurology, 2007, 68, 326-337) и в настоящее время для него не существует эффективных способов лечения. Приблизительно 10% случаев по природе являются наследственными, тогда как подавляющее количество пациентов с данным диагностированным заболеванием классифицируются как спорадически заболевшие, поскольку заболевание у них возникает случайным образом в пределах всей популяции (Chio et al., Neurology, 2008, 70, 533-537). На основе клинических, генетических и эпидемиологических данных становится понятно, что АЛС и лобно-височная деменция (ЛВД) представляют перекрывающееся пространство заболевания, характеризующегося патологическим процессом из-за наличия положительных включений TDP-43 во всей центральной нервной системе (Lillo and Hodges, J. Clin. Neurosci., 2009, 16, 1131-1135; Neumann et al., Science, 2006, 314, 130-133).

На сегодняшний день были обнаружены ряд генов, являющихся причиной классического наследственного АЛС, к примеру, SOD1, TARDBP, FUS, OPTN и VCP (Johnson et al., Neuron, 2010, 68, 857-864; Kwiatkowski et al., Science, 2009, 323, 1205-1208; Maruyama et al., Nature, 2010, 465, 223-226; Rosen et al., Nature, 1993, 362, 59-62; Sreedharan et al., Science, 2008, 319, 1668-1672; Vance et al., Brain, 2009, 129, 868-876). Недавно, анализ сцепления между генными локусами родственников с многочисленными случаями заболеваний АЛС, ЛВД и АЛС-ЛВД показал, что существует важный локус этого заболевания на коротком плече хромосомы 9 (Boxer et al., J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 2011, 82, 196-203; Morita et al., Neurology, 2006, 66, 839-844; Pearson et al. J. Nerol., 2011, 258, 647-655; Vance et al., Brain, 2006, 129, 868-876). Мутация в гене C9ORF72 является наиболее частой генетической причиной АЛС и ЛВД. Мутация, вызывающая АЛС-ЛВД, представляет собой большое удлинение гексануклеотидного (GGGGCC) повтора в первом интроне гена C9ORF72 (Renton et al., Neuron, 2011, 72, 257-268; DeJesus-Hernandez et al., Neuron, 2011, 72, 245-256). Основной гаплотип, охватывающий ген C9ORF72, представлен в большинстве случаев, связанных с этим участком (Renton et al., Neuron, 2011, 72, 257-268). Этот локус на хромосоме 9p21 отвечает почти за половину случаев наследственного АЛС и почти за одну четверть всех случаев возникновения АЛС в

группе из 405 пациентов из Финляндии (Laaksovirta et al, Lancet Neurol., 2010, 9, 978-985).

Основной гаплотип, включающий ген C9ORF72, присутствует в большинстве случаев мутаций, связанных с эти участком.

В настоящее время не существует эффективных способов терапии для лечения таких нейродегенеративных заболеваний. Поэтому, целью настоящей заявки является предоставление композиций и способов для лечения таких нейродегенеративных заболеваний.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В данном документе представлены композиции и способы модуляции уровней мРНК и белка C9ORF72 в клетках, тканях и в организмах животных. В некоторых вариантах реализации изобретения, специфические ингибиторы C9ORF72 модулируют экспрессию мРНК C9ORF72 и белка. В некоторых вариантах реализации изобретения, специфические ингибиторы C9ORF72 представляют собой нуклеиновые кислоты, белки или малые молекулы.

В некоторых вариантах реализации изобретения модуляция может происходить в клетке или ткани. В некоторых вариантах реализации изобретения эта клетка или ткань находится в животном. В некоторых вариантах реализации изобретения это животное является человеком. В некоторых вариантах реализации изобретения снижаются уровни мРНК C9ORF72. В некоторых вариантах реализации изобретения снижаются уровни белка C9ORF72. В некоторых вариантах реализации изобретения, C9ORF72 продукты, связанные с Ассоциированной с Повторами Не-ATG Трансляцией (RAN трансляция), снижаются. В некоторых вариантах реализации изобретения, C9ORF72 ассоциированные продукты RAN-трансляции представляет собой поли-(глицин-пролин), поли-(глицин-аланин), и поли-(глицин-аргинин). В некоторых вариантах реализации изобретения некоторые варианты C9ORF72 мРНК преимущественно снижены. В некоторых вариантах реализации изобретения, предпочтительно уменьшенные варианты мРНК C9ORF72 представляют собой варианты, произведенные из пре-мРНК, содержащей интрон 1. В некоторых вариантах реализации изобретения интрон 1 содержит удлинение гексануклеотидного повтора. В некоторых вариантах реализации изобретения, предпочтительно уменьшенный вариант мРНК C9ORF72 представляет собой вариант мРНК связанной с патогенным C9ORF72. В некоторых вариантах реализации изобретения, вариант мРНК связанной с патогенным C9ORF72 представляет собой NM_001256054.1 (SEQ ID №: 1). В некоторых вариантах реализации изобретения удлинение гексануклеотидного повтора связано с заболеванием, ассоциированным с C9ORF72. В некоторых вариантах реализации изобретения удлинение гексануклеотидного повтора связано с заболеванием, ассоциированным с удлинением гексануклеотидного повтора C9ORF72. В некоторых вариантах реализации изобретения удлинение гексануклеотидного повтора содержит по меньшей мере 24 повтора GGGGCC. В некоторых вариантах реализации изобретения удлинение гексануклеотидного повтора связано с ядерными очагами. В некоторых вариантах реализации изобретения, C9ORF72 связанные продукты RAN-трансляции связаны с ядерными очагами. В некоторых вариантах реализации изобретения, C9ORF72 связанные продукты RAN-трансляции представляет собой поли-(глицин-пролин), поли-(глицин-аланин), и поли-(глицин-аргинин). В некоторых вариантах реализации изобретения композиции и способы, описанные в данном документе, пригодны для снижения уровней мРНК C9ORF72, уровней белка C9ORF72, C9ORF72 продуктов RAN-трансляции, и ядерных очагов. В некоторых вариантах реализации изобретения композиции и способы, описанные в данном документе, пригодны для выборочного уменьшения варианта мРНК

патогенного связанного C9ORF72. Такое снижение может происходить времязависимым способом или дозозависимым способом.

Предложены также способы, пригодные для предупреждения, лечения и ослабления протекания заболеваний, нарушений и состояний, ассоциированных с белком C9ORF72. В некоторых вариантах реализации изобретения такие заболевания, нарушения и состояния, ассоциированные с белком C9ORF72, представляют собой нейродегенеративные заболевания. В некоторых вариантах реализации изобретения нейродегенеративное заболевание представляет собой амиотрофический латеральный склероз (АЛС), лобно-височную деменцию (ЛВД), синдром кортикобазальной дегенерации (КБД), атипичный синдром Паркинсонизма и оливопонтоцеребеллярную дегенерацию (ОПЦД).

Такие заболевания, нарушения и состояния могут в целом сопровождаться одним или больше факторами риска, причинами или исходами заболевания. Определенные факторы риска и причины развития нейродегенеративного заболевания и, в частности, АЛС и ЛВД, включают генетическую предрасположенность и пожилой возраст.

В некоторых вариантах реализации изобретения способы лечения включают введение индивиду, нуждающемуся в этом, специфического ингибитора C9ORF72. В некоторых вариантах реализации изобретения специфический ингибитор C9ORF72 представляет собой нуклеиновую кислоту. В некоторых вариантах реализации изобретения нуклеиновая кислота представляет собой антисмысловое соединение. В некоторых вариантах реализации изобретения антисмысловое соединение представляет собой одноцепочечный антисмысловой олигонуклеотид. В некоторых вариантах реализации изобретения одноцепочечный антисмысловой олигонуклеотид является комплементарным нуклеиновой кислоте C9ORF72.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Должно быть понятно, что как предыдущее общее описание, так и последующее подробное описание сущности изобретения, приводятся только в качестве примеров и объяснений, и не ограничивают данное изобретение, как указано в формуле. В данном документе использование единственного числа включает множественное, если прямо не указано иное. В данном документе считается, что использование слова «или» означает «и/или», если не указано иное. Кроме того, в данном документе считается, что использование слова «и» означает «и/или», если не указано иное. Более того, использование термина «включающий», а также других форм, таких как «включает» и «включенный», не является ограничивающим. Также такие термины как «элемент» или «компонент» охватывают как элементы, так и компоненты, содержащие одну составляющую, и элементы и компоненты, которые содержат более одной подсоставляющей, если прямо не указано иное.

Заголовки разделов, использованные в данном документе, применены только с целью организации текста и не должны истолковываться как ограничивающие описанный объект изобретения. Все документы или части документов, цитируемые в этом описании, включая без ограничения: патенты, заявки на патенты, опубликованные заявки на патенты, статьи, книги, исследования, номера доступа в базу данных GENBANK и связанную информацию о последовательностях, которую можно получить из баз данных, таких как Национальный центр биотехнологической информации (NCBI) и других данных, относящихся ко всему описанию данного документа, намеренно включены посредством ссылок для частей обсуждаемого здесь документа, а также в их полном объеме.

Определения

Если конкретные определения не предусмотрены, то данная номенклатура используется в связи с, а также в пределах процедур и методик аналитической химии, синтетической органической химии, медицинской и фармацевтической химии, описанных в данном документе, как такая, которая хорошо известна и обычно используются в данной области техники. Для химического синтеза и химического анализа могут быть использованы стандартные методики.

Если не указано иное, то следующие термины имеют следующие значения:

«2'-О-метоксиэтил» (также 2'-MOE и 2'-OCH_2CH_2-OCH_3 и MOE) относится к модификации О-метоксиэтил в положении 2'-фуранозного кольца. Модифицированный 2'-О-метоксиэтильный сахар представляет собой модифицированный сахар.

«2'-MOE нуклеозид» (также обозначаемый 2'-О-метоксиэтилнуклеозидом) обозначает нуклеозид, содержащий MOE модифицированный компонент фрагмента сахара.

«2'-замещенный нуклеозид» обозначает нуклеозид содержащий заместитель в положении 2'-фуранозного кольца, отличного от Н или ОН. В некоторых вариантах реализации изобретения, 2'-замещенные нуклеозиды включают нуклеозиды с бициклическими модификациями сахара.

«5-метилцитозин» обозначает цитозин, модифицированный метальной группой, присоединенной к 5'-положению. 5-метилцитозин является модифицированным нуклеиновым основанием.

«Около» означает нахождение в пределах значения ±7%. Например, если утверждается, что «соединение приводит к по меньшей мере около 70% ингибированию C9ORF72», то это подразумевает, что уровни C9ORF72 ингибированы в пределах диапазона от 63% до 77%.

«Совместное введение» относится к совместному введению двух фармацевтических агентов любым способом, при котором фармацевтическое действие обоих агентов проявляется у пациента одновременно. Совместное введение не требуется, когда оба фармацевтических агента вводятся в одной фармацевтической композиции, в одной и той же лекарственной форме или одинаковым путем введения. Не требуется, чтобы действие обоих фармацевтических агентов проявляло себя в одно и то же время. Действие требуется только для перекрывания периода времени и не требует одинаковой протяженности во времени.

«Введение» означает поступление фармацевтического агента животному и включает, без ограничения, введение медицинским работником или самостоятельное введение.

«Улучшение» относится к уменьшению, замедлению, остановке или обращению по меньшей мере одного показателя тяжести состояния или заболевания. Тяжесть показателей может определяться путем субъективных или объективных определений, которые известны специалистам в данной области.

«Животное» относится к человеку или животному, не являющемуся человеком, включая, без ограничения: мышей, крыс, кроликов, собак, кошек, свиней и приматов кроме человека, включая, но без ограничения, обезьян и шимпанзе.

«Антитело» относится к молекуле, для которой характерна способность определенным образом специфически взаимодействовать с антигеном, при этом антитело и антиген определяются относительно друг друга. Антитело может относиться к полной молекуле антитела или к его любому фрагменту или к участку, такому, как тяжелая цепь, легкая цепь, Fab-участок или Fc-участок.

«Антисмысловая активность» означает любую доступную для обнаружения или измерения активность, которую можно отнести к гибридизации антисмыслового соединения с его нуклеиновой кислотой-мишенью. В некоторых вариантах реализации

изобретения антисмысловая активность представляет снижение количества или экспрессии нуклеиновой кислоты-мишени или белка, кодируемого такой нуклеиновой кислотой-мишенью.

«Антисмысловое соединение» означает олигомерное соединение, которое способно претерпевать гибридизацию с нуклеиновой кислотой-мишенью с помощью водородных связей. Примеры антисмысловых соединений включают одноцепочечные и двухцепочечные соединения, такие как антисмысловые олигонуклеотиды, миРНК, мшРНК, оцРНК и вещества, действующие на основе захватывания.

«Антисмысловое ингибирование» означает снижение уровней нуклеиновой кислоты-мишени в присутствии антисмысловых соединение комплементарных нуклеиновой кислоте-мишени по сравнению с уровнями нуклеиновой кислоты-мишени или в отсутствии антисмыслового соединения.

«Антисмысловыми механизмами» являются все те механизмы, которые включают в себя гибридизацию соединения с нуклеиновой кислотой-мишенью, отличающейся тем, что результат или эффект гибридизации представляет собой или деградацию мишени, либо заполнение мишени с сопутствующей остановкой клеточного механизма включая, например, транскрипцию или сплайсинг.

«Антисмысловой олигонуклеотид» означает одноцепочечный олигонуклеотид с последовательностью нуклеиновых оснований, которая допускает гибридизацию с соответствующим сегментом нуклеиновой кислоты-мишени.

«Основная комплементарность» относится к способности к точному основному спариванию оснований нуклеиновых кислот антисмысловых олигонуклеотидов с соответствующими основаниями нуклеиновых кислот в нуклеиновой кислоте-мишени (т.е., гибридизация), и опосредованно с помощью водородных связей по Уотсону-Крику, Хугстину или обращенным связям по Хугстину между соответствующими основаниями нуклеиновых кислот.

«Бициклический сахар» обозначает фуранозное кольцо, модифицированное образованием мостика между двумя атомами. Бициклический сахар представляет собой модифицированный сахар.

«Бициклический нуклеозид» (также BNA) обозначает нуклеозид, имеющий фрагмент сахара, содержащий мостиковое соединение двух атомов углерода сахарного кольца, благодаря чему образуется бициклическая кольцевая система. В некоторых вариантах реализации изобретения мостик соединяет 4'-углерод и 2'-углерод сахарного кольца.

«Ассоциированное с C9ORF72 заболевание» обозначает любое заболевание, ассоциированное с любой нуклеиновой кислотой C9ORF72 или продуктом ее экспрессии. Такие заболевания могут включать нейродегенеративное заболевание. Такие нейродегенеративные заболевания могут включать АЛС и ЛВД.

«C9ORF72 связанные продукты RAN-трансляции» означает аберрантные пептидные или ди-пептидные полимеры, транслированные посредством RAN-трансляции (т.е., повторно-ассоциированные и не-ATG-зависимо транслированные). В некоторых вариантах реализации изобретения, C9ORF72 связанные продукты RAN-трансляции представляют собой любые из поли-(глицин-пролин), поли-(глицин-аланин), и поли-(глицин-аргинин).

«Ассоциированное с удлинением гексануклеотидного повтора C9ORF72 заболевание» означает любое заболевание, связанное с нуклеиновой кислотой C9ORF72, содержащей удлинение гексануклеотидного повтора. В некоторых вариантах реализации изобретения удлинение гексануклеотидного повтора может содержать GGGGCC, GGGGGG, GGGGGC или GGGGCG, повторяющиеся по меньшей мере 24 раза. Такие заболевания могут

включать нейродегенеративное заболевание. Такие нейродегенеративные заболевания могут включать АЛС и ЛВД.

«Нуклеиновая кислота C9ORF72» означает любую нуклеиновую кислоту, кодирующую последовательность C9ORF72. Например, в некоторых вариантах реализации изобретения нуклеиновая кислота C9ORF72 содержит последовательность ДНК, кодирующую C9ORF72, последовательность РНК, транскрибирующуюся с ДНК, кодирующей C9ORF72, включая геномную ДНК, содержащую интроны и экзоны (т.е., пре-мРНК), и последовательность мРНК, кодирующую C9ORF72. «мРНК C9ORF72» означает мРНК, кодирующую белок C9ORF72.

«Вариант мРНК связанной с патогенным C9ORF72» означает вариант мРНК C9ORF72 произведенный из варианта пре-мРНК C9ORF72, содержащей гексануклеотидный повтор. Пре-мРНК C9ORF72 содержит гексануклеотидный повтор, когда транскрипция пре-мРНК начинается в области с начала сайта экзона 1A до начала сайта экзона 1 B, например, нуклеотидов 1107 до 1520 геномной последовательности (SEQ ID №: 2, комплементарная последовательность GENBANK Доступ №. NT_008413.18, усеченные от нуклеозидов 27535000 до 27565000). В некоторых вариантах реализации изобретения, уровень варианта мРНК патогенного связанного C9ORF72 измеряется для определения уровня пре-мРНК C9ORF72, содержащей гексануклеотидный повтор в образце.

«Специфический ингибитор C9ORF72» относится к любому агенту, способному специфически ингибировать экспрессию мРНК C9ORF72 и/или белка C9ORF72 на молекулярном уровне. Например, специфические ингибиторы C9ORF72 включают нуклеиновые кислоты (включая антисмысловые соединения), миРНК, аптамеры, антитела, пептиды, малые молекулы и другие агенты, способные ингибировать экспрессию мРНК C9ORF72 и/или белка C9ORF72. Аналогичным образом, в некоторых вариантах реализации изобретения, специфические ингибиторы C9ORF72 могут влиять на другие молекулярные процессы в организме животного.

«Кэп-структура» или «концевой кэп-фрагмент», обозначает химические модификации, которые были внедрены в какой-либо из концов антисмыслового соединения.

«cEt» или «стерически затрудненный этил» обозначает бициклический нуклеозид, несущий фрагмент сахара, содержащий мостиковое соединение 4'-углерода и 2'-углерода, при этом данный мостик имеет формулу: 4'-CH(CH_3)-O-2'.

«Стерически затрудненный этилнуклеозид» (также обозначаемый cEt-нуклеозид) означает нуклеозид, содержащий бициклический фрагмент сахара, включающий мостик 4'-CH(CH_3)-O-2'.

«Химически отличающийся участок» относится к участку антисмыслового соединения, который определенным образом химически отличается от другого участка того же антисмыслового соединения. К примеру, участок, несущий 2'-O-метоксиэтилнуклеозиды, химически отличается от участка, несущего нуклеозиды без 2'-O-метоксиэтил модификаций.

«Химерное антисмысловое соединение» обозначает антисмысловое соединение, которое имеет по меньшей мере два химически отличающихся участка, каждая позиция несет множество субъединиц.

«Совместное введение» обозначает введение индивиду двух и более фармацевтических агентов. Эти два или более фармацевтических агентов могут быть представлены в виде одной фармацевтической композиции или могут быть представлены в виде отдельных фармацевтических композиций. Каждый из двух и более фармацевтических агентов могут вводиться посредством одного и того же или разными путями введения. Совместное введение охватывает параллельное или последовательное введение.

«Комплементарность» обозначает способность к спариванию между нуклеиновыми основаниями первой нуклеиновой кислоты и второй нуклеиновой кислоты.

«Включают», «включает» и «включающий» будет пониматься как подразумевающие включение указанного шага или элемент или группу шагов или элементов, но не исключение любого другого шага или элемента или группы шагов или элементов.

«Последовательные нуклеиновые основания» обозначает нуклеиновые основания, непосредственно соседствующие друг с другом.

«Конструирование» или «сконструированный для» относиться к процессу конструирования олигомерных соединений, которые специфически гибридизуются с выбранной молекулой нуклеиновой кислоты.

«Растворитель» обозначает ингредиент композиции, который не обладает фармакологической активностью, но является фармацевтически необходимым или желательным. Например, в препаратах, которые вводятся, растворитель может быть жидкостью, например, физиологическим раствором.

«Доза» обозначает установленное количество фармацевтического агента, доставляемого за одно введение или за установленный период времени. В некоторых вариантах реализации изобретения доза может быть введена с одним, двумя или более болюсными введениями, таблетками или инъекциями. Например, в некоторых вариантах реализации изобретения, когда требуется подкожное введение, а нужная доза должна быть в таком объеме, который не может быть легко достигнут посредством одной инъекции, в таком случае могут использоваться две или более инъекций для достижения необходимых доз. В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтический агент вводят путем инфузии в течение продолжительного периода времени или непрерывно. Дозы могут быть заданы как количество фармацевтического агента за час, день, неделю или месяц.

«Эффективное количество» в контексте модулирования активности или лечения или предупреждения состояния означает введение того количества фармацевтического агента субъекту, нуждающемуся в такой модуляции, лечении или профилактике, либо в однократной дозе или как часть серии, которое является эффективным для модуляции этого эффекта или для лечения, или профилактики, или улучшения этого состояния. Эффективное количество может отличаться среди индивидов в зависимости от здоровья и физического состояния индивида, требующей лечения, таксономической группы индивидов, требующих лечения, лекарственной формы композиции, оценки медицинского состояния индивида и других сопутствующих факторов.

«Эффективность» обозначает способность оказывать желаемый эффект.

«Экспрессия» включает все функции при помощи которых генетически закодированная информация преобразуется в структуры присутствующие и работающие в клетке. Такие структуры включают, но не ограничиваются, продукты транскрипции и трансляции.

«Очаг» означает ядерный очаг, содержащий транскрипт C9ORF72. В некоторых вариантах реализации изобретения, очаг содержат по меньшей мере один транскрипт C9ORF72. В некоторых вариантах реализации изобретения, очаг C9ORF72 включает транскрипты, содержащие любой из следующих гексануклеотидных повторов: GGGGCC, GGGGGG, GGGGGC, и/или GGGGCG.

«Полная комплементарность» или «100% комплементарность», обозначает, что каждое нуклеиновое основание первой нуклеиновой кислоты имеет комплементарное нуклеиновое основание на второй нуклеиновой кислоте. В некоторых вариантах реализации изобретения первая нуклеиновая кислота представляет собой антисмысловое

соединение, а нуклеиновая кислота-мишень является второй нуклеиновой кислотой.

«Гэпмер» обозначает химерное антисмысловое соединение, в котором внутренний участок, содержащий множество нуклеозидов, что обеспечивает расщепление РНКазой Н, расположен между внешними участками, содержащими один или более нуклеозидов, причем эти нуклеозиды, содержащие данный внутренний участок, химически отличаются от нуклеозида или нуклеозидов, содержащихся во внешних участках. Внутренний участок может называться «гэп», а внешние участки могут называться «крылья».

«Уменьшенный гэп» обозначает химерное антисмысловое соединение, содержащее гэп-сегмент из 9 или меньше смежных 2'-дезоксирибонуклеотидов, расположенных между и непосредственно соседствующих с 5'- и 3'-сегментами крыльев, содержащими от 1 до 6 нуклеозидов.

«Расширенный гэп» означает химерное антисмысловое соединение, содержащее гэп-сегмент из 12 или больше смежных 2'-дезоксирибонуклеотидов, расположенных между и непосредственно соседствующих с 5'- и 3'-сегментами крыльев, содержащими от 1 до 6 нуклеозидов.

«Удлинение гексануклеотидного повтора» означает наборы из шести оснований (к примеру, GGGGCC, GGGGGG, GGGGCG или GGGGGC), повторяющиеся по меньшей мере дважды. В некоторых вариантах реализации изобретения это удлинение гексануклеотидного повтора может быть расположено на интроне 1 нуклеиновой кислоты C9ORF72. В некоторых вариантах реализации изобретения патогенное удлинение гексануклеотидного повтора включает по меньшей мере 24 повтора GGGGCC, GGGGGG, GGGGCG или GGGGGC в нуклеиновой кислоте C9ORF72 и связанное с заболеванием. В некоторых вариантах реализации изобретения эти повторы являются последовательными. В некоторых вариантах реализации изобретения эти повторы прерываются одним и более нуклеиновыми основаниями. В некоторых вариантах реализации изобретения удлинение гексануклеотидного повтора дикого типа включает 23 или меньшее количество повторов из GGGGCC, GGGGGG, GGGGCG или GGGGGC в нуклеиновой кислоте C9ORF72. В некоторых вариантах реализации изобретения эти повторы являются последовательными. В некоторых вариантах реализации изобретения эти повторы прерываются одним и более нуклеиновыми основаниями.

«Гибридизация» означает ренатурацию (соединение) молекул комплементарных нуклеиновых кислот. В некоторых вариантах реализации изобретения молекулы комплементарных нуклеиновых кислот включают, но не ограничиваются этим, антисмысловое соединение и нуклеиновую кислоту-мишень. В некоторых вариантах реализации изобретения молекулы комплементарных нуклеиновых кислот включают, но не ограничиваются этим, антисмысловой олигонуклеотид и нуклеиновую кислоту-мишень.

«Идентификация животного, пораженного ассоциированным с C9ORF72 заболеванием» означает идентификацию животного с диагностированным ассоциированным с C9ORF72 заболеванием или предрасположенного к развитию ассоциированного с C9ORF72 заболевания. Индивиды, предрасположенные к развитию ассоциированного с C9ORF72 заболевания включают тех, которые обладают одним и более факторами риска для развития ассоциированного с C9ORF72 заболевания, включая обладающих личной или семейной историей или генетической предрасположенностью к одному или большему количеству ассоциированных с C9ORF72 заболеваний. Такая идентификация может выполняться любым способом, включающим оценку истории болезни индивида и стандартные клинические анализы или обследования, такие как генетическое исследование.

«Непосредственно соседствующий» означает, что между непосредственно соседствующими элементами отсутствуют промежуточные элементы.

«Индивид» означает человека или нечеловекообразное животное, выбранное для лечения или терапии.

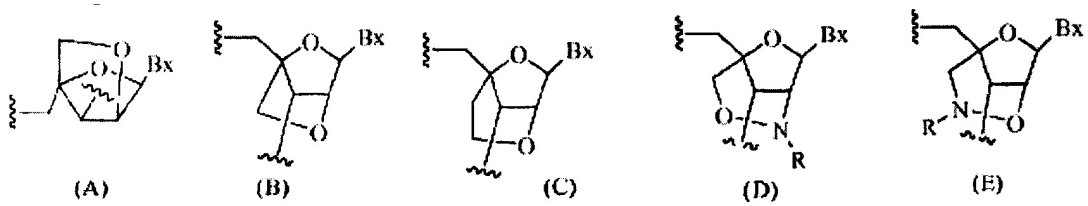
«Ингибирование C9ORF72» означает снижение уровня или экспрессии мРНК и/или белка C9ORF72. В некоторых вариантах реализации изобретения, уровни мРНК и/или белка C9ORF72 ингибируются в присутствии антисмыслового соединения, нацеленного на C9ORF72, включая антисмысловой олигонуклеотид, нацеленный на C9ORF72, по сравнению с уровнями экспрессии мРНК и/или белка C9ORF72 в отсутствии антисмыслового соединения C9ORF72, такого как антисмысловой олигонуклеотид.

«Ингибирование экспрессии или активности» означает снижение или блокаду экспрессии или активности и не обязательно говорит о полной ликвидации экспрессии или активности.

«Межнуклеозидная связь» относится к химической связи между нуклеозидами.

«Связанные нуклеозиды» обозначают соседствующие нуклеозиды, связанные между собой межнуклеозидной связью.

«Заблокированная нуклеиновая кислота» или «ЗНК» или «ЗНК нуклеозид» обозначает мономеры нуклеиновой кислоты, имеющие мостиковое соединение двух атомов углерода между 4' и 2'-позицией звена нуклеозидов сахара, благодаря чему образуется бициклический сахар. Примеры такого бициклического сахара включают, но не ограничиваются этим: A) α-L-метиленокси (4'-CH_2-O-2') ЗНК, (B) β-D-метиленокси (4'-CH_2-O-2') ЗНК, (C) этиленокси (4'-$(CH_2)_2$-O-2') ЗНК, (D) аминокси (4'-CH_2-O-N(R)-2') ЗНК и (E) оксиамино (4'-CH_2-N(R)-O-2') ЗНК, как изображено ниже.



Как используется в данном документе, соединения ЗНК включают, но не ограничиваются этим, соединения, имеющие по меньшей мере один мостик между 4' и 2' позицией сахара, в котором каждый из мостиков независимо содержит 1 или от 2 до 4 связанных групп, независимо выбранных из -$[C(R_1)(R_2)]_n$-, -$C(R_1)$=$C(R_2)$-, -$C(R_1)$=N-, -C(=NR_1)-, -C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -$Si(R_1)_2$-, -$S(=O)_x$- и -$N(R_1)$-; где: x равен 0, 1 или 2; n равен 1, 2, 3 или 4; каждый R_1 и R_2 независимо представляет собой H, защитную группу, гидроксил, C_1-C_{12} алкил, замещенный C_1-C_{12} алкил, C_2-C_{12} алкенил, замещенный C_2-C_{12} алкенил. C_2-C_{12} алкинил, замещенный C_2-C_{12} алкинил, C_5-C_{20} арил, замещенный C_5-C_{20} арил, гетероциклический радикал, замещенный гетероциклический радикал, гетероарил, замещенный гетероарил, C_5-C_7 алициклический радикал, замещенный C_5-C_7 алициклический радикал, галоген, OJ_1, NJ_1J_2, SJ_1, N_3, $COOJ_1$, ацил (C(=O)-H), замещенный ацил, CN, сульфонил ($S(=O)_2$-J_1) или сульфоксил (S(=O)-J_1); и каждый J_1 и J_2 независимо представляет собой H, C_1-C_{12} алкил, замещенный C_1-C_{12} алкил, C_2-C_{12} алкенил, замещенный C_2-C_{12} алкенил, C_2-C_{12} алкинил, замещенный C_2-C_{12} алкинил, C_5-C_{20} арил, замещенный C_5-C_{20} арил, ацил (C(=O)-H), замещенный ацил, гетероциклический радикал, замещенный гетероциклический радикал, C_1-C_{12} аминоалкил, замещенный C_1-C_{12}

аминоалкил или защитную группу.

Примеры 4'-2' мостиковых групп, охваченные в рамках определения ЗНК, включают, но не ограничиваются этим, одну из формул: -[$C(R_1)(R_2)]_n$-, -[$C(R_1)(R_2)]_n$-O-, -$C(R_1R_2)$-$N(R_1)$-O- или -$C(R_1R_2)$-O-$N(R_1)$-. Кроме того, другие мостиковые группы, охваченные в рамках определения ЗНК, представляют собой 4'-CH_2-2', 4'-$(CH_2)_2$-2', 4'-$(CH_2)_3$-2', 4'-CH_2-O-2', 4'-$(CH_2)_2$-O-2', 4'-CH_2-O-$N(R_1)$-2' и 4'-CH_2-$N(R_1)$-O-2'- мостики, при этом каждый R_1 и R_2 независимо представляет собой H, защитную группу или C_1-C_{12} алкил.

Также включенными в определение ЗНК согласно изобретению являются ЗНК, в которых 2'-гидроксильная группа рибозильного кольца сахара связана с 4'-атомом углерода кольца сахара, благодаря чему образуется метиленокси (4'-CH_2-O-2') мостик для формирования бициклического фрагмента сахара. Мостиком также может быть метиленовая (-CH_2-) группа, соединяющая 2'-атом кислорода и 4'-атом углерода, для которой используется термин метиленокси (4'-CH_2-O-2') ЗНК. Кроме того, в случае бициклического фрагмента сахара, имеющего мостиковую группу этилена в этой позиции, используется термин этиленокси (4'-CH_2CH_2-O-2') ЗНК. α-L-метиленокси (4'-CH_2-O-2'), изомер метиленокси (4'-CH_2-O-2') ЗНК также охватываются определением ЗНК, как используется в данном документе.

«Мисмэтч» или «некомплементарное нуклеиновое основание» относятся к случаю, когда нуклеиновое основание первой нуклеиновой кислоты не способно спариваться с соответствующим нуклеиновым основанием второй нуклеиновой кислоты или нуклеиновой кислоты-мишени.

«Модифицированная межнуклеозидная связь» относится к замещению или любому изменению встречающейся в природе межнуклеозидной связи (т.е., фосфодиэфирной межнуклеозидной связи).

«Модифицированное нуклеиновое основание" означает любое нуклеиновое основание, отличающееся от аденина, цитозина, гуанина, тимидина и урацила. «Немодифицированное нуклеиновое основание» означает пуриновые основания: аденин (A) и гуанин (G), и пиримидиновые основания: тимин (T), цитозин (C) и урацил (U).

«Модифицированный нуклеозид» означает нуклеозид, независимо имеющий модифицированный фрагмент сахара и/или модифицированное нуклеиновое основание.

«Модифицированный нуклеотид» обозначает нуклеотид, независимо содержащий модифицированный фрагмент сахара, модифицированную межнуклеозидную связь и/или модифицированное нуклеиновое основание.

«Модифицированный олигонуклеотид» означает олигонуклеотид, содержащий по меньшей мере одну модифицированную межнуклеозидную связь, модифицированный сахар и/или модифицированное нуклеиновое основание.

«Модифицированный сахар» означает замещение и/или любое изменение природного фрагмента сахара.

«Мономер» означает одну единицу олигомера. Мономеры включают, но не ограничиваются этим, нуклеозиды и нуклеотиды, природного происхождения или модифицированные.

«Мотив» означает набор немодифицированных и модифицированных нуклеозидов в антисмысловом соединении.

«Природный сахарный фрагмент» обозначает фрагмент сахара, обнаруженный в ДНК (2'-H) или РНК (2'-OH).

«Встречающаяся в природе межнуклеозидная связь» обозначает 3' и 5'-

фосфодиэфирную связь.

«Некомплиментарные нуклеиновые основания» относится к парам нуклеиновых оснований, которые не формируют водородных связей друг с другом или иным образом поддерживают гибридизацию.

«Нуклеиновая кислота» относится к молекуле, состоящей из мономерных нуклеотидов. Нуклеиновая кислота включает, но не ограничивается этим, рибонуклеиновые кислоты (РНК), дезоксирибонуклеиновые кислоты (ДНК), одноцепочечные нуклеиновые кислоты, двухцепочечные нуклеиновые кислоты, малые интерферирующие рибонуклеиновые кислоты (миРНК) и микроРНК (микроРНК).

«Нуклеиновое основание» означает гетероциклический фрагмент, способный спариваться с основанием другой нуклеиновой кислоты.

«Комплементарность нуклеинового основания» относится к нуклеиновому основанию, которое способно к спариванию оснований с другим нуклеиновым основанием. Например, в ДНК, аденин (A) комплементарен тимину (T). Например, в РНК, аденин (A) комплементарен урацилу (U). В некоторых вариантах реализации изобретения, комплементарные нуклеиновые основания относятся к нуклеиновому основанию антисмыслового соединения, которое способно к спариванию оснований с нуклеиновым основанием его нуклеиновой кислоты-мишени. Например, если нуклеиновое основание в определенной позиции антисмыслового соединения способно к водородному связыванию с нуклеиновым основанием в определенной позиции нуклеиновой кислоты-мишени, затем положение водородного связывания между олигонуклеотидом и нуклеиновой кислотой-мишенью считается комплементарным этой паре нуклеиновых оснований.

«Последовательность нуклеиновых оснований» означает порядок последовательных нуклеиновых оснований, независимый от любого сахара, связи и/или модификации нуклеиновых оснований.

«Нуклеозид» означает нуклеиновое основание, связанное с сахаром.

«Нуклеозидный миметик» включает такие структуры, которые используются для замещения сахара или сахара и основания, и не обязательно связи в одном или более положений олигомерного соединения, такие, как, например, нуклеозидные миметики, содержащие морфолин, циклогексенил, циклогексил, тетрагидропиранил, бицикло- или трициклосахарные миметики, например, нефуранозные сахарные фрагменты. Нуклеотидный миметик включает такие структуры, которые используются для замещения нуклеозида и связи в одном или более положений олигомерного соединения, такие как, к примеру, пептид-нуклеиновые кислоты или морфолины (морфолины связаны с помощью -N(H)-C(=O)-O- или другой нефосфодиэфирной связи). Заместители сахаров перекрываются немного более широким термином нуклеозидного миметика, но подразумевают только указание на замещение сахарного фрагмента (фуранозного кольца). Тетрагидропиранильные кольца, представленные в данном документе, являются иллюстрациями примера заместителя сахара, в котором фуранозная сахарная группа была замещена системой тетрагидропиранильного кольца. «Миметик» относится к группам, которые заменяют сахар, нуклеиновое основание, и/или связь между нуклеиновыми основаниями. Как правило, миметик используется вместо сахара или комбинации связи сахар-межнуклеиновое основание, а нуклеиновое основание поддерживается в течение гибридизации с выбранной целью.

«Нуклеотид» обозначает нуклеозид, несущий фосфатную группу, ковалентно связанную с фрагментом сахара данного нуклеозида.

«Побочный эффект» относится к нежелательному или вредному биологическому

эффекту, связанному с модуляцией экспрессии РНК или гена белка, отличного от предназначенной нуклеиновой кислоты-мишени.

«Олигомерное соединение» или «олигомер», обозначает полимер из связанных субъединиц мономеров, который способен гибридизироваться с по меньшей мере одним участком молекулы нуклеиновой кислоты.

«Олигонуклеотид» означает полимер из связанных нуклеозидов, каждый из которых может быть модифицированным или немодифицированным независимо друг от друга.

«Парентеральное введение» обозначает введение с помощью инъекции (например, болюсная инъекция) или инфузии. Парентеральное введение включает подкожное введение, внутривенное введение, внутримышечное введение, внутриартериальное введение, внутрибрюшинное введение или внутричерепное введение, например, интратекальное или интрацеребровентрикальное введение.

«Пептид» обозначает молекулу, образованную соединением по меньшей мере двух аминокислот амидными связями. Без ограничений, как используется в данном документе, пептид относится к полипептидам и белкам.

«Фармацевтический агент» обозначает субстанцию, которая обеспечивает терапевтический эффект при введении индивидууму. К примеру, в некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтический агент представляет собой антисмысловой олигонуклеотид, нацеленный на последовательность C9ORF72.

«Фармацевтическая композиция» означает смесь субстанций, пригодных для введения субъекту. Например, фармацевтическая композиция может содержать антисмысловой олигонуклеотид и стерильный водный раствор.

«Фармацевтически приемлемое производное» охватывает фармацевтически приемлемые соли, конъюгаты, пролекарства или изомеры соединений, описанных в данном документе.

«Фармацевтические приемлемые соли» означает физиологически и фармацевтически приемлемые соли антисмысловых соединений, т.е., соли, сохраняющие требуемую биологическую активность исходного олигонуклеотида и не обладают в дополнение к ней нежелательным токсикологическим действием.

«Тиофосфатная связь» означает соединение между нуклеозидами, в котором фосфодиэфирная связь модифицирована замещением одного из немостиковых атомов кислорода атомом серы. Тиофосфатная связь представляет собой модифицированную межнуклеозидную связь.

«Фрагмент» означает определенное количество последовательных (т.е., связанных) нуклеиновых оснований нуклеиновой кислоты. В некоторых вариантах реализации изобретения фрагмент представляет собой определенное количество последовательных нуклеиновых оснований нуклеиновой кислоты-мишени. В некоторых вариантах реализации изобретения фрагмент представляет собой определенное количество последовательных нуклеиновых оснований антисмыслового соединения.

«Предупреждать» или «предупреждение», относится к замедлению или упреждению проявления или развития заболевания, нарушения или состояния в течение периода времени от минут до дней, недель до месяцев или бесконечности.

«Пролекарство» обозначает, что терапевтический агент приготовлен в виде неактивной формы, которая превращается в свою активную форму в организме или в его клетках под воздействием эндогенных ферментов или других химических веществ или условий.

«Профилактически эффективное количество» означает такое количество фармацевтического агента, которое обеспечивает профилактику или профилактическую

пользу для животного.

«Участок» определяется как фрагмент нуклеиновой кислоты-мишени, имеющей по меньшей мере одну опознаваемую структуру, функцию или характеристику.

«Рибонуклеотид» означает нуклеотид, имеющий гидрокси-группу во 2'-позиции сахарной части нуклеотида. Рибонуклеотиды могут быть модифицированы с помощью любого из разнообразных заместителей.

«Соли» означает физиологически и фармацевтически приемлемые соли антисмысловых соединений, т.е., соли, которые сохраняют требуемую биологическую активность исходного олигонуклеотида и не обладают в дополнение к ней нежелательным токсикологическим действием.

«Сегменты» определяются как меньшие или суб-части участков в нуклеиновой кислоте-мишени.

«Укороченные» или «усеченные» варианты антисмысловых олигонуклеотидов, поданные в данном документе, имеют один, два или более удаленных нуклеозидов.

«Побочные явления» обозначает физиологические реакции, обусловленные лечением, отличные от требуемого действия. В некоторых вариантах реализации изобретения побочные явления включают, без ограничения, реакции в месте инъекции, исследуемые нарушения функционирования печени, нарушения функционирования почек, токсичность для печени, токсичность для почек, нарушения центральной нервной системы и миопатии.

«Одноцепочечный олигонуклеотид» означает олигонуклеотид, который не гибридизируется с комплементарной цепью.

«Сайты», как используется в данном документе, определяются как позиции уникальных нуклеиновых оснований в нуклеиновой кислоте-мишени.

«Замедление прогресса» означает уменьшение развития заболевания.

«Специфически гибридизироваться» относится к антисмысловому соединению, имеющему достаточную степень комплементарности между антисмысловым олигонуклеотидом и нуклеиновой кислотой-мишенью для индуцирования требуемого действия, при этом проявляя минимальное или отсутствие влияния на нецелевые нуклеиновые кислоты в условиях, требующих достичь специфического связывания, т.е., в физиологических условиях в случае проведения анализов in vivo и при терапевтических воздействиях.

«Жесткие условия гибридизации» или «жесткие условия» относятся к условиям, при которых олигомерное соединение будет гибридизироваться с их последовательностью-мишенью, но с минимальным числом других последовательностей.

«Субъект» означает человека или нечеловекообразное животное, выбранное для лечения или терапии.

«Мишень» относится к белку, модуляция которого является желаемой.

«Ген-мишень» относится к гену, кодирующему мишень.

«Нацеливание» или «целевой», обозначает процесс конструирования и выбора антисмыслового соединения, которое будет специфически гибридизироваться с нуклеиновой кислотой-мишенью и индуцировать требуемое действие.

«Целевая нуклеиновая кислота», «РНК-мишень» и «транскрипт РНК-мишени» и «нуклеиновая кислота-мишень» все означают нуклеиновую кислоту, способную быть мишенью для антисмысловых соединений.

«Участок-мишень» означает фрагмент нуклеиновой кислоты-мишени на который нацелено одно или более антисмысловых соединений.

«Сегмент-мишень» означает последовательность нуклеотидов нуклеиновой кислоты-

мишени, на которую нацелено антисмысловое соединение. «Сайт-мишень 5'» относится самому крайнему нуклеотиду с 5'-конца сегмента-мишени. «Сайт-мишень 3'» относится самому крайнему нуклеотиду с 3'-конца сегмента-мишени.

«Терапевтически эффективное количество» означает количество фармацевтического агента, которое обеспечивает терапевтическую пользу для индивида.

«Лечить» или «лечение» или «курс лечения» означает введение композиции с целью вызвать изменение или улучшение течения заболевания или состояния.

«Немодифицированные нуклеиновые основания» означает пуриновые основания: аденин (A) и гуанин (G), и пиримидиновые основания: тимин (T), цитозин (C) и урацил (U).

«Немодифицированный нуклеотид» означает нуклеотид, состоящий из встречающихся в природе нуклеиновых оснований, фрагментов сахара и межнуклеозидных связей. В некоторых вариантах реализации изобретения немодифицированный нуклеотид представляет собой нуклеотид РНК (т.е. β-D-рибонуклеозиды) или нуклеотид ДНК (т.е. β-D-дезоксирибонуклеозиды).

«Сегмент крыла» означает множественность нуклеозидов, модифицированных для придания олигонуклеотиду свойств, таких как усиленная ингибирующая активность, повышенная аффинность связывания нуклеиновой кислоты-мишени или устойчивость к деградации нуклеазами in vivo.

Некоторые варианты реализации изобретения

Некоторые варианты реализации изобретения предлагают композиции и способы снижения общей экспрессии мРНК и белка C9ORF72.

Некоторые варианты реализации изобретения предлагают композиции и способы снижения вариантов мРНК патогенного связанного белка C9ORF72.

Некоторые варианты реализации изобретения предлагают способы лечения, предупреждения или облегчения заболеваний, нарушений и состояний, ассоциированных с C9ORF72, у индивида, нуждающегося в таком воздействии. Подразумеваются также способы получения лекарственного средства для лечения, предупреждения или облегчения заболевания, нарушения и состояния, ассоциированного с C9ORF72. Ассоциированные с белком C9ORF72 заболевания, нарушения и состояния включают нейродегенеративные заболевания. В некоторых вариантах реализации изобретения нейродегенеративное заболевание может быть АЛС или ЛВД. В некоторых вариантах реализации изобретения нейродегенеративное заболевание может быть наследственным или спорадическим.

Некоторые варианты реализации изобретения предлагаю композиции и способы лечения, профилактики и облегчения ассоциированного с удлинением гексануклеотидного повтора C9ORF72 заболевания. В некоторых вариантах реализации изобретения это удлинение гексануклеотидного повтора может содержать GGGGCC, GGGGGG, GGGGGC или GGGGCG.

Предложенные в данном документе соединения содержат модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 12 до 30 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19 или по меньшей мере 20 последовательных нуклеиновых оснований любой из последовательностей нуклеиновых оснований SEQ ID №: SEQ ID №: 20-401 и 441-1545.

Предложенные в данном документе соединения содержат модифицированный

олигонуклеотид, состоящий из 12 до 30 связанных нуклеозидов и содержат последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19 или по меньшей мере 20 последовательных нуклеиновых оснований, комплементарных части нуклеиновых оснований равной длины 1107-1520 SEQ ID №: 2.

Предложенные в данном документе соединения содержат модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 12 до 30 связанных нуклеозидов и содержат последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19 или по меньшей мере 20 последовательных нуклеиновых оснований, комплементарных части нуклеиновых оснований равной длины 1111-1200 SEQ ID №: 2.

Предложенные в данном документе соединения содержат модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 12 до 30 связанных нуклеозидов и содержат последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19 или по меньшей мере 20 последовательных нуклеиновых оснований, комплементарных части нуклеиновых оснований равной длины 1211-1318 SEQ ID №: 2.

Предложенные в данном документе соединения содержат модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 12 до 30 связанных нуклеозидов и содержат последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19 или по меньшей мере 20 последовательных нуклеиновых оснований, комплементарных части нуклеиновых оснований равной длины 1326-1540 SEQ ID №: 2.

Предложенные в данном документе соединения содержат модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 12 до 30 связанных нуклеозидов и содержат последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19 или по меньшей мере 20 последовательных нуклеиновых оснований, комплементарных части нуклеиновых оснований равной длины 1331-1375 SEQ ID №: 2.

Предложенные в данном документе соединения содержат модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 12 до 30 связанных нуклеозидов и содержат последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19 или по меньшей мере 20 последовательных нуклеиновых оснований, комплементарных части нуклеиновых оснований равной длины 1368-1391 SEQ ID №: 2

Предложенные в данном документе соединения содержат модифицированный

олигонуклеотид, состоящий из 12 до 30 связанных нуклеозидов и содержат последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19 или по меньшей мере 20 последовательных нуклеиновых оснований, комплементарных части нуклеиновых оснований равной длины 1398-1424 SEQ ID №: 2.

Предложенные в данном документе соединения содержат модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 12 до 30 связанных нуклеозидов и содержат последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, но меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19 или по меньшей мере 20 последовательных нуклеиновых оснований, комплементарных части нуклеиновых оснований равной длины 1411-1440 SEQ ID №: 2.

Предложенные в данном документе соединения содержат модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 12 до 30 связанных нуклеозидов и содержат последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19 или по меньшей мере 20 последовательных нуклеиновых оснований, комплементарных части нуклеиновых оснований равной длины 1429-1481 SEQ ID №: 2.

Предложенные в данном документе соединения содержат модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 12 до 30 связанных нуклеозидов и содержат последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19 или по меньшей мере 20 последовательных нуклеиновых оснований, комплементарных части нуклеиновых оснований равной длины 1502-1539 SEQ ID №: 2.

Предложенные в данном документе соединения содержат модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 12 до 30 связанных нуклеозидов и содержат последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19 или по меньшей мере 20 последовательных нуклеиновых оснований, комплементарных части нуклеиновых оснований равной длины 1508-1539 SEQ ID №: 2.

Предложенные в данном документе соединения содержат модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 12 до 30 связанных нуклеозидов и содержат последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19 или по меньшей мере 20 последовательных нуклеиновых оснований, комплементарных части нуклеиновых оснований равной длины 7860-7906 SEQ ID №: 2.

Предложенные в данном документе соединения содержат модифицированный

олигонуклеотид, состоящий из 12 до 30 связанных нуклеозидов и содержат последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19 или по меньшей мере 20 последовательных нуклеиновых оснований, комплементарных части нуклеиновых оснований равной длины 7907-9744 SEQ ID №: 2.

Предложенные в данном документе соединения содержат модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 12 до 30 связанных нуклеозидов и содержат последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19 или по меньшей мере 20 последовательных нуклеиновых оснований, комплементарных части нуклеиновых оснований равной длины 7989-8038 SEQ ID №: 2.

Предложенные в данном документе соединения содержат модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 12 до 30 связанных нуклеозидов и содержат последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19 или по меньшей мере 20 последовательных нуклеиновых оснований, комплементарных части нуклеиновых оснований равной длины 8020-8135 SEQ ID №: 2.

Предложенные в данном документе соединения содержат модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 12 до 30 связанных нуклеозидов и содержат последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19 или по меньшей мере 20 последовательных нуклеиновых оснований, комплементарных части нуклеиновых оснований равной длины 8136-8161 SEQ ID №: 2.

Предложенные в данном документе соединения содержат модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 12 до 30 связанных нуклеозидов и содержат последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19 или по меньшей мере 20 последовательных нуклеиновых оснований, комплементарных части нуклеиновых оснований равной длины 8174-8211 SEQ ID №: 2.

Предложенные в данном документе соединения содержат модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 12 до 30 связанных нуклеозидов и содержат последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19 или по меньшей мере 20 последовательных нуклеиновых оснований, комплементарных части нуклеиновых оснований равной длины 8213-8325 SEQ ID №: 2.

В некоторых вариантах реализации изобретения, последовательность нуклеиновых

оснований модифицированного олигонуклеотида является по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 81%, по меньшей мере на 82%, по меньшей мере на 83%, по меньшей мере на 84%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 86%, по меньшей мере на 87%, по меньшей мере на 88%, по меньшей мере на 89%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 91%, по меньшей мере на 92%, по меньшей мере на 93%, по меньшей мере на 94%, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 96%, по меньшей мере на 97%, по меньшей мере на 98%, по меньшей мере на 99% или 100% комплементарной SEQ ID №: 1.

В некоторых вариантах реализации изобретения, модифицированный олигонуклеотид представляет собой одноцепочечный модифицированный олигонуклеотид.

В некоторых вариантах реализации изобретения по меньшей мере одна межнуклеозидная связь модифицированного олигонуклеотида представляет собой модифицированную межнуклеозидную связь.

В некоторых вариантах реализации изобретения по меньшей мере одна модифицированная межнуклеозидная связь представляет собой тиофосфатную межнуклеозидную связь.

В некоторых вариантах реализации изобретения, каждая модифицированная межнуклеозидная связь представляет собой тиофосфатную межнуклеозидную связь.

В некоторых вариантах реализации изобретения по меньшей мере одна межнуклеозидная связь представляет собой фосфодиэфирную межнуклеозидную связь.

В некоторых вариантах реализации изобретения по меньшей мере одна межнуклеозидная связь представляет собой тиофосфатную связь и по меньшей мере одна межнуклеозидная связь представляет собой фосфодиэфирную связь.

В некоторых вариантах реализации изобретения по меньшей мере один нуклеозид содержит модифицированное нуклеиновое основание.

В некоторых вариантах реализации изобретения модифицированное нуклеиновое основание является 5'-метилцитозином.

В некоторых вариантах реализации изобретения по меньшей мере один нуклеозид модифицированного олигонуклеотида содержит модифицированный сахар.

В некоторых вариантах реализации изобретения по меньшей мере один модифицированный сахар представляет собой бициклический сахар.

В некоторых вариантах реализации изобретения бициклический сахар содержит химическую связь между 2' и 4' позицией 4'-CH2-N(R)-O-2' мостика сахара, где R независимо является H, C1-C12 алкилом или защитной группой.

В некоторых вариантах реализации изобретения бициклический сахар содержит 4'-CH2-N(R)-O-2' мостик, где R независимо представляет собой H, C1-C12 алкил или защитную группу.

В некоторых вариантах реализации изобретения по меньшей мере один модифицированный сахар содержит 2'-O-метоксиэтильную группу.

В некоторых вариантах реализации изобретения, модифицированный сахар содержит 2'-O$(CH_2)_2$-OCH_3 группу.

В некоторых вариантах реализации изобретения, модифицированный олигонуклеотид содержит:

гэп-сегмент, состоящий из 10 связанных дезоксинуклеозидов;

сегмент 5'-крыла, состоящий из 5 связанных нуклеозидов; и

сегмент 3'-крыла, состоящий из 5 связанных нуклеозидов;

при этом данный гэп-сегмент расположен между сегментом 5'-крыла и сегментом 3'-крыла и, причем каждый нуклеозид каждого сегмента крыла содержит

модифицированный сахар.

В некоторых вариантах реализации изобретения, модифицированный олигонуклеотид содержит:

гэп-сегмент, состоящий из 8 связанных дезоксинуклеозидов;

сегмент 5'-крыла, состоящий из 5 связанных нуклеозидов; и

сегмент 3'-крыла, состоящий из 5 связанных нуклеозидов;

при этом данный гэп-сегмент расположен между сегментом 5'-крыла и сегментом 3'-крыла, и причем каждый нуклеозид каждого сегмента крыла содержит модифицированный сахар.

В некоторых вариантах реализации изобретения, модифицированный олигонуклеотид содержит модификации сахара в любой из следующих схем: eeekkddddddddkkeee, eekkddddddddkkeee, ekddddddddekekeee, kekeddddddddekeke, и ekekddddddddkekee; где

e=модифицированный 2'-O-метоксиэтильный нуклеозид

d=2'-дезоксинуклеозид, и

k=cEt нуклеозид.

В некоторых вариантах реализации изобретения, модифицированный олигонуклеотид содержит межнуклеозидные связи в любой из следующих схем: soooosssssssssssooss, sooossssssssssooss, soossssssssssooss, и sosssssssssoooss; где

s = тиофосфатная связь, и

o = фосфодиэфирная связь.

В некоторых вариантах реализации изобретения, модифицированный олигонуклеотид состоит из 20 связанных нуклеозидов.

В некоторых вариантах реализации изобретения, модифицированный олигонуклеотид состоит из 19 связанных нуклеозидов.

В некоторых вариантах реализации изобретения, модифицированный олигонуклеотид состоит из 18 связанных нуклеозидов.

В некоторых вариантах реализации изобретения, модифицированный олигонуклеотид состоит из 17 связанных нуклеозидов.

В данном документе предложены композиции, содержащие соединение по любому из предшествующих пунктов или его соль, и по меньшей мере один из фармацевтически приемлемых носителя или разбавителя.

В данном документе предложены способы, содержащие введение животному соединения или композиции по любому из предшествующих пунктов.

В некоторых вариантах реализации изобретения это животное является человеком.

В некоторых вариантах реализации изобретения, введение соединения предотвращает, лечит, облегчает или замедляет заболевания, нарушения или состояния, ассоциированного с C9ORF72.

В некоторых вариантах реализации изобретения, введение соединения предотвращает, лечит, облегчает или замедляет заболевание, нарушение или состояние, ассоциированное с удлинением гексануклеотидного повтора C9ORF72.

В некоторых вариантах реализации изобретения, болезнь, нарушение или состояние представляет собой амиотрофический латеральный склероз (АЛС), лобно-височную деменцию (ЛВД), синдром кортикобазальной дегенерации (КБД), атипичный синдром Паркинсонизма и оливопонтоцеребеллярную дегенерацию (ОПЦД).

В некоторых вариантах реализации изобретения, введение уменьшает ядерные очаги.

В некоторых вариантах реализации изобретения, введение уменьшает экспрессию связанных RAN-транслированных продуктов C9ORF72.

В некоторых вариантах реализации изобретения, C9ORF72 связанные продукты

RAN-трансляции представляют собой любые из поли-(глицин-пролин), поли-(глицин-аланин), и поли-(глицин-аргинин).

В данном документе предложены применения соединения или композиции любого предыдущего пункта в производстве лекарственного средства для лечения нейродегенеративного расстройства.

В данном документе предложены способы избирательного ингибирования варианта мРНК патогенного связанного C9ORF72 путем введения антисмыслового соединения, нацеливающегося на участок, начиная с начала сайта экзона 1A до начала сайта экзона 1 B пре-мРНК C9ORF72.

Антисмысловые соединения

Олигомерные соединения включают, без ограничения: олигонуклеотиды, олигонуклеозиды, аналоги олигонуклеотидов, миметики олигонуклеотидов, антисмысловые соединения, антисмысловые олигонуклеотиды и миРНК. Олигомерное соединение может быть «антисмысловым» к нуклеиновой кислоте-мишени, что указывает на то, что оно способно претерпевать гибридизацию с нуклеиновой кислотой-мишенью с помощью водородных связей.

В некоторых вариантах реализации изобретения антисмысловое соединение имеет такую последовательность нуклеиновых оснований, которая записана в направлении 5'-3', содержит обратно комплементарный фрагмент к сегменту-мишени нуклеиновой кислоты-мишени, на которую это соединение нацелено. В некоторых таких вариантах реализации изобретения антисмысловой олигонуклеотид имеет такую последовательность нуклеиновых оснований, которая записана в направлении 5'-3', содержит обратно комплементарный фрагмент к сегменту-мишени нуклеиновой кислоты-мишени, на которую этот олигонуклеотид нацелен.

В некоторых вариантах реализации изобретения антисмысловое соединение, нацеленное на нуклеиновую кислоту C9ORF72, состоит в длину из 12-30 субъединиц. Другими словами, такие антисмысловые соединения состоят из 12-30 связанных субъединиц. В некоторых вариантах реализации изобретения антисмысловое соединение состоит из 8 до 80, 12 до 50, 15 до 30, 18 до 24, 19 до 22 или 20 связанных субъединиц. В некоторых вариантах реализации изобретения антисмысловые соединения состоят в длину из 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 или 80 связанных субъединиц или диапазон определяется любыми двумя из вышеупомянутых значений. В некоторых вариантах реализации изобретения антисмысловое соединение представляет собой антисмысловой олигонуклеотид, а связанные субъединицы являются нуклеозидами.

В некоторых вариантах реализации изобретения антисмысловые олигонуклеотиды, нацеленные на нуклеиновую кислоту C9ORF72, могут быть укороченными или усеченными. Например, может быть удалена одна субъединица с 5'-конца (5'-усечение) или, в альтернативном варианте, с 3'-конца (3'-усечение). Укороченное или усеченное антисмысловое соединение, нацеленное на нуклеиновую кислоту C9ORF72, может иметь две субъединицы, удаленные с 5'-конца антисмыслового соединения или, в альтернативном варианте, могут иметь две субъединицы, удаленные с 3'-конца. В альтернативном варианте, удаленные нуклеозиды могут быть распределены по всему антисмысловому соединению, например, в антисмысловом соединении имеется один удаленный нуклеозид с 5'-конца и один удаленный нуклеозид с 3'-конца.

Когда одна дополнительная субъединица присутствует в удлиненном антисмысловом

соединении, то эта дополнительная субъединица может быть расположена на 5'- или 3'-конце антисмыслового соединения. Когда присутствуют две или более субъединиц, то эти добавленные субъединицы могут соседствовать друг с другом, например, в антисмысловом соединении, имеющем две субъединицы, добавленные к 5'-концу (5'-добавление) или, в альтернативном варианте, к 3'-концу (3'-добавление) данного антисмыслового соединения. В альтернативном варианте, добавленные субъединицы могут быть распределены по всему антисмысловому соединению, например, в антисмысловом соединении имеется одна добавленная субъединица к 5'-концу и одна добавленная субъединица к 3'-концу.

Возможно увеличить или уменьшить длину антисмыслового соединения, такого как антисмысловой олигонуклеотид, и/или внедрить некомплементарные основания без исчезновения активности. К примеру, в статье Woolf и др. (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89: 7305-7309, 1992), наборы антисмысловых олигонуклеотидов длиной 13-25 нуклеиновых оснований исследовали на их способность индуцировать расщепление РНК-мишени в модели с инъецированием ооцитов. Антисмысловые олигонуклеотиды длиной 25 нуклеиновых оснований с 8 или 11 некомплементарными основаниями возле концов этих антисмысловых олигонуклеотидов были способны непосредственно специфически расщеплять мРНК-мишень, хоть и в меньшей степени, чем антисмысловые олигонуклеотиды, которые не содержали некомплементарные основания. Аналогичным образом, специфическое расщепление мишени было достигнуто с использованием антисмысловых олигонуклеотидов размером 13 нуклеиновых оснований, включая те, которые несли 1 или 3 некомплементарные основания.

Gautschi и др. (J. Natl. Cancer Inst. 93:463-471, March 2001) продемонстрировали способность олигонуклеотида, имеющего 100% комплементарность к мРНК bcl-2 и несущего 3 некомплементарных основания к мРНК bcl-xL, снижать экспрессию как гена bcl-2, так и bcl-xL in vitro и in vivo. Более того, этот олигонуклеотид продемонстрировал сильную противоопухолевую активность in vivo.

Maher и Dolnick (Nuc. Acid. Res. 16:3341-3358, 1988) проверили наборы тандемных антисмысловых олигонуклеотидов из 14 нуклеиновых оснований и антисмысловых олигонуклеотидов из 28 и 42 нуклеиновых оснований, содержащих последовательность из двух или трех тандемных антисмысловых олигонуклеотидов, соответственно, относительно их способности подавлять трансляцию дегидрофолатредуктазы (DHFR) человека при анализе на ретикулоцитах кролика. Каждый из этих трех антисмысловых олигонуклеотидов размером 14 нуклеиновых оснований сам по себе был способен ингибировать трансляцию, хоть и в более ограниченной степени, чем антисмысловые олигонуклеотиды размером 28 и 42 нуклеиновых оснований.

Мотивы антисмысловых соединений

В некоторых вариантах реализации изобретения антисмысловые соединения, нацеленные на нуклеиновую кислоту C9ORF72, несут химически модифицированные субъединицы, сгруппированные в наборы или мотивы, для того, чтобы придать антисмысловым соединениям свойства, такие как усиленная ингибирующая активность, повышенная аффинность связывания нуклеиновой кислоты-мишени или устойчивость к деградации нуклеазами in vivo.

Химерные антисмысловые соединения обычно содержат по меньшей мере один участок, модифицированный так, чтобы придать повышенную устойчивость к деградации нуклеазами, повышенное поглощение клетками, повышенную аффинность связывания нуклеиновой кислоты-мишени и/или повышенную ингибирующую активность. Второй участок химерного антисмыслового соединения произвольно может

служить субстратом для клеточной эндонуклеазы - РНКазы Н, которая расщепляет нить РНК в дуплексе РНК:ДНК.

Антисмысловые соединения, содержащие гэпмер-мотив, считают химерными антисмысловыми соединениями. В гэпмере внутренний участок, несущий множество нуклеотидов, которые обеспечивают расщепление РНКазой Н, расположен между внешними участками, имеющими множество нуклеотидов, которые химически отличаются от нуклеозидов внутреннего участка. В том случае, когда антисмысловой олигонуклеотид несет гэпмер-мотив, то гэп-сегмент обычно служит в качестве субстрата для расщепления эндонуклеазами, тогда как сегменты-крылья содержат модифицированные нуклеозиды. В некоторых вариантах реализации изобретения участки гэпмера дифференцируются по типам фрагментов сахара, каждый из которых содержит отличающийся участок. Типы фрагментов сахара, которые используются для дифференциации участков гэпмера, в некоторых вариантах реализации изобретения могут включать β-D-рибонуклеозиды, β-D-дезоксирибонуклеозиды, 2'-модифицированные нуклеозиды (такие 2'-модифицированные нуклеозиды могут включать среди прочих 2'-MOE и 2'-O-CH_3), и бициклические сахаромодифицированные нуклеозиды (такие бициклические сахаромодифицированные нуклеозиды могут включать те, которые несут мостик 4'-(CH_2)n-O-2', где n=1 или n=2 и 4'-CH_2-O-CH_2-2'). Предпочтительно, чтобы каждый отдельный участок содержал однотипные фрагменты сахара. Мотив крыло-гэп-крыло часто описывают как «X-Y-Z», где «X» представляет длину участка 5'-крыла, «Y» представляет длину гэп-участка, а «Z» представляет длину участка 3'-крыла. Как используется в данном документе, гэпмер, описываемый как «X-Y-Z» имеет такую конфигурацию, что гэп-сегмент расположен непосредственно соседствующим с каждым сегментом 5'-крыла и сегментом 3'-крыла. Таким образом, не существует промежуточных нуклеотидов между сегментом 5'-крыла и гэп-сегментом или гэп-сегментом и сегментом 3'-крыла. Любое из антисмысловых соединений, описанных в данном документе, может содержать гэпмер-мотив. В некоторых вариантах реализации изобретения значения X и Z равны, в других вариантах реализации изобретения они разные. В предпочтительном варианте реализации значение Y находится между 8 и 15 нуклеотидами. Значения X, Y или Z могут быть любыми из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30 или более нуклеотидов. Таким образом, гэпмеры, описанные в данном документе, включают, но не ограничиваются этим, например 5-10-5, 5-10-4, 4-10-4, 4-10-3, 3-10-3, 2-10-2, 5-9-5, 5-9-4, 4-9-5, 5-8-5, 5-8-4, 4-8-5, 5-7-5, 4-7-5, 5-7-4 или 4-7-4.

В некоторых вариантах реализации изобретения антисмысловое соединение имеет мотив «крыломер», имеющий конфигурацию крыло-гэп или гэп-крыло, т.е. конфигурацию X-Y или Y-Z, как описано выше для конфигурации гэпмера. Таким образом, конфигурации крыломера, описанные в данном документе, включают, но не ограничиваются этим, например 5-10, 8-4, 4-12, 12-4, 3-14, 16-2, 18-1, 10-3, 2-10, 1-10, 8-2, 2-13, 5-13, 5-8 или 6-8.

В некоторых вариантах реализации изобретения антисмысловые соединения, нацеленные на нуклеиновую кислоту C9ORF72, содержат мотив гэпмера 5-10-5.

В некоторых вариантах реализации изобретения антисмысловые соединения, нацеленные на нуклеиновую кислоту C9ORF72, содержат мотив гэпмера 5-8-5.

В некоторых вариантах реализации изобретения, антисмысловые соединения, нацеленные на нуклеиновую кислоту C9ORF72, содержат модификации сахара в любой из следующих схем: eeekkddddddddkkeee, eekkddddddddkkeee, ekddddddddekekeee, kekedddddddddekeke, и ekekddddddddkekee; где

e = модифицированный 2'-O-метоксиэтильный нуклеозид

d = 2'-дезоксинуклеозид, и

k = cEt нуклеозид.

В некоторых вариантах реализации изобретения антисмысловое соединение, нацеленное на нуклеиновую кислоту C9ORF72, имеет мотив с уменьшенным гэпом. В некоторых вариантах реализации изобретения антисмысловой олигонуклеотид с уменьшенным гэпом, нацеленный на нуклеиновую кислоту C9ORF72, несет гэп-сегмент из 9, 8, 7 или 6 2'-дезоксирибонуклеотидов, расположенных непосредственно соседствующими с или между сегментами-крыльями из 5, 4, 3, 2 или 1 химически модифицированного нуклеозида. В некоторых вариантах реализации изобретения химическая модификация включает бициклический сахар. В некоторых вариантах реализации изобретения бициклический сахар содержит мостик 4'-2', выбранный из: мостика 4'-$(CH_2)_n$-O-2', где n равен 1 или 2; и 4'-CH_2-O-CH_2-2'. В некоторых вариантах реализации изобретения бициклический сахар содержит мостик 4'-$CH(CH_3)$-O-2'. В некоторых вариантах реализации изобретения химическая модификация содержит небициклический 2'-модифицированный фрагмент сахара. В некоторых вариантах реализации изобретения небициклический 2'-модифицированный фрагмент сахара содержит 2'-O-метилэтильную группу или 2'-O-метильную группу.

Нуклеиновые кислоты-мишени, участки-мишени и нуклеотидные последовательности

Нуклеотидные последовательности, которые кодируют C9ORF72, включают, без ограничения, следующие: комплементарные последовательности с № доступа в базе данных GENBANK. NM_001256054.1 (включены в данный документ как SEQ ID №: 1), № доступа в базе данных GENBANK. NT_008413.18 усеченные от нуклеинового основания 27535000 до 27565000 (включены в данный документ как SEQ ID №: 2), № доступа в базе данных GENBANK. BQ068108.1 (включены в данный документ как SEQ ID №: 3), № доступа в базе данных GENBANK. NM_018325.3 (включены в данный документ как SEQ ID №: 4), № доступа в базе данных GENBANK. DN993522.1 (включены в данный документ как SEQ ID №: 5), № доступа в базе данных GENBANK. NM_145005.5 (включены в данный документ как SEQ ID №: 6), № доступа в базе данных GENBANK. DB079375.1 (включены в данный документ как SEQ ID №: 7), № доступа в базе данных GENBANK. BU194591.1 (включены в данный документ как SEQ ID №: 8), идентификатор последовательности 4141_014_A (включенный в данный документ как SEQ ID №: 9), и идентификатор последовательности 4008_73_A (включенный в данный документ как SEQ ID №: 10), и № доступа в базе данных GENBANK NW_001101662.1, усеченные от нуклеинового основания 8522000 до 8552000 (включены в данный документ как SEQ ID №: 19).

Понятно, что последовательность, описанная под каждым из SEQ ID № в Примерах, содержащихся в данном документе, не зависит от любой модификации фрагмента сахара, межнуклеозидной связи или нуклеинового основания. Как таковое, антисмысловые соединения, определенные SEQ ID №, могут содержать, независимо, одну или более модификации фрагмента сахара, межнуклеозидной связи или нуклеинового основания. Антисмысловые соединения, описанные под номером Isis (№ Isis - нумерация компании Isis Pharmaceutical), указывают комбинацию последовательности нуклеиновых оснований и мотива.

В некоторых вариантах реализации изобретения участок-мишень представляет собой структурно определенный участок нуклеиновой кислоты-мишени. Например, участок-мишень может охватывать 3'-НТО, 5'-НТО, экзон, интрон, соединение экзона/интрона, кодирующий участок, участок инициации трансляции, участок терминации трансляции

или другой определенный участок нуклеиновой кислоты. Структурно определенные участки C9ORF72 могут быть получены по номеру доступа из баз данных последовательностей, таких как NCBL и такая информация включена в данный документ посредством ссылки. В некоторых вариантах реализации изобретения участок-мишень может охватывать последовательность от сайта-мишени 5' одного сегмента-мишени в пределах участка-мишени до сайта-мишени 3' другого сегмента-мишени в пределах такого же участка-мишени.

Нацеливание включает определение по меньшей мере одного сегмента-мишени, с которым гибридизируется антисмысловое соединение, вследствие чего проявляется требуемый эффект. В некоторых вариантах реализации изобретения требуемый эффект заключается в снижении уровней мРНК нуклеиновой кислоты-мишени. В некоторых вариантах реализации изобретения требуемый эффект заключается в снижении уровней белка, кодируемого нуклеиновой кислотой-мишенью или фенотипическом изменении, ассоциированным с нуклеиновой кислотой-мишенью.

Участок-мишень может содержать один или более сегментов-мишеней. Множество сегментов-мишеней в пределах участка-мишени могут быть перекрывающимися. В альтернативном варианте, они могут быть не перекрывающимися. В некоторых вариантах реализации изобретения сегменты-мишени в пределах участка-мишени разделены не более чем около 300 нуклеотидами. В некоторых вариантах реализации изобретения сегменты-мишеней в пределах участка-мишени разделены количеством нуклеотидов, которое равно, равно около, равно не более чем, равно не более чем около 250, 200, 150, 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20 или 10 нуклеотидам на нуклеиновой кислоте-мишени или представляет собой диапазон, определенный любым из двух предыдущих значений. В некоторых вариантах реализации изобретения сегменты-мишени в пределах участка-мишени разделены не более чем или не более чем около 5 нуклеотидами на нуклеиновой кислоте-мишени. В некоторых вариантах реализации изобретения сегменты-мишени являются последовательными. Подразумеваются участки-мишени, определенные диапазоном, включающим инициирующую нуклеиновую кислоту, которая является любым из сайтов-мишеней 5' или сайтов-мишеней 3', перечисленных в данном документе.

Подходящие сегменты-мишени могут быть найдены в пределах 5'-НТО, кодирующего участка, 3'-НТО, интрона, экзона, соединения экзона/интрона. Сегменты-мишени, содержащие стартовый кодон или стоп-кодон также являются подходящими в качестве сегментов-мишеней. Подходящий сегмент-мишень может специально исключать конкретный структурно определенный участок, такой как старт кодон или стоп-кодон.

Определение подходящих сегментов-мишеней может включать сравнение последовательности нуклеиновой-кислоты мишени с другими последовательностями всего генома. Например, алгоритм BLAST может использоваться для идентификации участков сходства среди разных нуклеиновых кислот. Это сравнение может предотвратить выбор последовательностей антисмыслового соединения, которые могут гибридизироваться неспецифическим образом с последовательностями отличными от выбранной нуклеиновой кислоты-мишени (т.е., нецелевыми или нечетко целевыми последовательностями).

Могут быть вариации активности (например, которые определено по проценту снижения уровней нуклеиновых кислот-мишеней) антисмысловых соединений в пределах участка-мишени. В некоторых вариантах реализации изобретения снижения уровней мРНК C9ORF72 указывают на ингибирование экспрессии C9ORF72. Уменьшение уровней белка C9ORF72 также указывает на ингибирование экспрессии мРНК-мишени.

Уменьшение очагов в присутствии удлиненной РНК C9ORF72 указывает на ингибирование экспрессии C9ORF72. Дополнительно на ингибирование экспрессии C9ORF72 указывают фенотипические изменения. Например, улучшенные двигательная функция и дыхание могут указывать на ингибирование экспрессии C9ORF72.

Гибридизация

В некоторых вариантах реализации изобретения гибридизация происходит между антисмысловым соединением, описанным в данном документе, и нуклеиновой кислотой C9ORF72. Наиболее распространенный механизм гибридизации вовлекает водородные связи (например, водородные связи по Уотсону-Крику, Хугстину или обращенные связи по Хугстину) между комплементарными нуклеиновыми основаниями молекул нуклеиновых кислот.

Гибридизация может проходить в различных условиях. Жесткие условия являются зависимыми от последовательности и определяются природой и составом молекул нуклеиновых кислот, требующих гибридизации.

Способы определения того, способна ли последовательность специфически гибридизироваться с нуклеиновой кислотой-мишенью, хорошо известны в данной области. В некоторых вариантах реализации изобретения антисмысловые соединения, предложенные в данном документе, способны специфически гибридизироваться с нуклеиновой кислотой C9ORF72.

Комплементарность

Антисмысловое соединение и нуклеиновая кислота-мишень комплементарны друг другу, когда достаточное количество нуклеиновых оснований антисмыслового соединения может образовать водородную связь с соответствующими нуклеиновыми основаниями нуклеиновой кислоты-мишени так, что будет проявляться требуемый эффект (например, антисмысловое ингибирование нуклеиновой кислоты-мишени, такой как нуклеиновой кислоты C9ORF72).

Некомплементарные нуклеиновые основания между антисмысловым соединением и нуклеиновой кислотой C9ORF72 могут быть допустимыми при условии, что данное антисмысловое соединение остается способным специфически гибридизироваться с нуклеиновой кислотой-мишени. Более того, антисмысловое соединение может гибридизироваться на протяжении одного или более сегментов нуклеиновой кислоты C9ORF72 так, что промежуточные или соседствующие сегменты не вовлекаются в это гибридизационное событие (например, петлевая структура, некомплементарная или шпильковая структура).

В некоторых вариантах реализации изобретения антисмысловые соединения, представленные в данном документе или их определенная часть, являются или по меньшей мере являются на 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% комплементарными нуклеиновой кислоте C9ORF72, участку-мишени, сегменту-мишени или их определенному фрагменту. Процент комплементарности антисмыслового соединения с нуклеиновой кислотой-мишенью может быть определен с использованием общепринятых способов.

Например, антисмысловое соединение, в котором 18 из 20 нуклеиновых оснований антисмыслового соединения являются комплементарными участку-мишени, и поэтому может специфически гибридизироваться, будет представлять комплементарность на 90 процентов. В этом примере оставшиеся некомплементарные нуклеиновые основания могут быть собраны в кластеры или рассеяны с комплементарными нуклеиновыми основаниями и не требуют быть смежными друг к другу или к комплементарным нуклеиновым основаниям. Как таковое, антисмысловое соединение, которое содержит

в длину 18 нуклеиновых оснований, имеющее 4 (четыре) некомплементарных нуклеиновых оснований, которые фланкированы двумя участками с полной комплементарностью к нуклеиновой кислоте-мишени, может иметь 77,8% общей комплементарности с нуклеиновой кислотой-мишенью и, поэтому, должно попадать в пределы объема настоящего изобретения. Процент комплементарности антисмыслового соединения с участком нуклеиновой кислоты-мишени может быть определен общепризнанным способом с использованием программ BLAST (основные инструменты исследования для локального выравнивания) и программ PowerBLAST, известных в данной области техники (Altschul et al., J. Mol. Biol., 1990, 215, 403 410; Zhang and Madden, Genome Res., 1997, 7, 649 656). Процент гомологии, идентичность последовательностей или комплементарность, могут быть определены, например, программой Gap (Wisconsin Sequence Analysis Package, версия 8 для Unix, Genetics Computer Group, University Research Park, Madison Wis.), с использованием установок по умолчанию, которые используют алгоритм Смита и Уотермана (Adv. Appl. Math., 1981, 2, 482 489).

В некоторых вариантах реализации изобретения антисмысловые соединения, представленные в данном документе или их определенные части, являются полностью комплементарными (т.е., на 100% комплементарными) нуклеиновой кислоте-мишени или ее определенной части. Например, антисмысловое соединение может быть полностью комплементарным нуклеиновой кислоте C9ORF72 или участку-мишени, или сегменту-мишени или ее последовательности-мишени. Как используется в данном документе, «полностью комплементарный» означает, что каждое нуклеиновое основание антисмыслового соединения способно к точному спариванию оснований с соответствующими нуклеиновыми основаниями нуклеиновой кислоты-мишени. Например, антисмысловое соединение размером 20 нуклеиновых оснований является полностью комплементарным последовательности-мишени, которая в длину составляет 400 нуклеиновых оснований, поскольку имеется соответствующий фрагмент из 20 нуклеиновых оснований нуклеиновой кислоты-мишени, который полностью комплементарен данному антисмысловому соединению. Полная комплементарность также может быть использована в сравнении с определенным фрагментом первой и/или второй нуклеиновой кислоты. Например, фрагмент размером 20 нуклеиновых оснований антисмыслового соединение размером 30 нуклеиновых оснований может быть «полностью комплементарным» последовательности-мишени, которая в длину составляет 400 нуклеиновых оснований. Фарагмент размером 20 нуклеиновых оснований антисмыслового соединение размером 30 нуклеиновых оснований полностью комплементарен последовательности-мишени, если последовательность-мишень имеет соответствующий фрагмент размером 20 нуклеиновых оснований, в котором каждое нуклеиновое основание является комплементарным части размером 20 нуклеиновых оснований этого антисмыслового соединения. В то же время, целое антисмысловое соединение размером 30 нуклеиновых оснований может или не может быть полностью комплементарным последовательности-мишени, в зависимости от того, комплементарны ли также оставшиеся 10 нуклеиновых оснований антисмыслового соединения последовательности-мишени.

Размещение некомплементарного нуклеинового основания может находиться на 5'-конце или 3'-конце данного антисмыслового соединения. В альтернативном варианте, некомплементарное нуклеиновое основание или нуклеиновые основания могут находиться в антисмысловом соединении во внутреннем положении. Когда присутствуют два или более некомплементарных нуклеиновых оснований, то они могут быть последовательными (т.е. связанными) или непоследовательными. В одном варианте

реализации изобретения некомплементарное нуклеиновое основание расположено на сегменте-крыле гэпмера антисмыслового олигонуклеотида.

В некоторых вариантах реализации изобретения антисмысловые соединения, которые в длину составлены из или составлены из вплоть до 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 нуклеиновых оснований, содержат не более 4, не более 3, не более 2 или не более 1 некомплементного(ых) нуклеинового(ых) основания(ий) по сравнению с нуклеиновой кислотой-мишенью, такой как нуклеиновая кислота C9ORF72, или ее определенным фрагментом.

В некоторых вариантах реализации изобретения антисмысловые соединения, которые в длину составлены из или составлены из вплоть до 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 нуклеиновых оснований, содержат не более 6, не более 5, не более 4, не более 3, не более 2 или не более 1 некомплементного(ых) нуклеинового (ых) основания(ий) по сравнению с нуклеиновой кислотой-мишенью, такой как нуклеиновая кислота C9ORF72 или ее определенный фрагмент.

Антисмысловые соединения, предложенные в данном документе, также включают те, которые комплементарны части нуклеиновой кислоты-мишени. Как используется в данном документе, «фрагмент» относится к определенному количеству последовательных (т.е. связанных) нуклеиновыхоснований в пределах участка или сегмента нуклеиновой кислоты-мишени. «Фарагмент» может также относиться к определенному количеству последовательных нуклеиновых оснований антисмыслового соединения. В некоторых вариантах реализации изобретения антисмысловые соединения являются комплементарными по меньшей мере части сегмента-мишени размером 8 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах реализации изобретения антисмысловые соединения являются комплементарными по меньшей мере части сегмента-мишени размером 9 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах реализации изобретения антисмысловые соединения являются комплементарными по меньшей мере части сегмента-мишени размером 10 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах реализации изобретения антисмысловые соединения являются комплементарными по меньшей мере части сегмента-мишени размером 11 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах реализации изобретения антисмысловые соединения являются комплементарными по меньшей мере части сегмента-мишени размером 12 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах реализации изобретения антисмысловые соединения являются комплементарными по меньшей мере части сегмента-мишени размером 13 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах реализации изобретения антисмысловые соединения являются комплементарными по меньшей мере части сегмента-мишени размером 14 нуклеиновых оснований. В некоторых вариантах реализации изобретения антисмысловые соединения являются комплементарными по меньшей мере части сегмента-мишени размером 15 нуклеиновых оснований. Подразумеваются также антисмысловые соединения, которые комплементарны части из по меньшей мере 9, 10, И, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или более нуклеиновых оснований сегменту-мишени или из диапазона, определенного любыми двумя из этих значений.

Идентичность

Антисмысловые соединения, предложенные в данном документе, также могут иметь определенный процент идентичности с конкретной нуклеотидной последовательностью, SEQ ID № или соединением, представленным специальным номером Isis, или его фрагментом. Как используется в данном документе, антисмысловое соединение является идентичным последовательности, описанной в данном документе, если оно имеет такую же способность к спариванию нуклеиновых оснований. Например, РНК, которая в

описанной последовательности ДНК содержит урацил вместо тимидина, будет считаться идентичной последовательности ДНК, поскольку и урацил и тимидин образуют пару с аденином. Подразумеваются также укороченные и удлиненные версии антисмысловых соединений описаны в данном документе, а также соединения, имеющие неидентичные основания по сравнению с антисмысловыми соединениями, описанными в данном документе. Неидентичные основания могут соседствовать друг с другом или быть распределенными по всему антисмысловому соединению. Процент идентичности антисмыслового соединения рассчитывают в соответствии с количеством соединений, которые имеют идентичное спаривание оснований по сравнению с последовательностью, с которой оно сравнивается.

В некоторых вариантах реализации изобретения антисмысловые соединения или их части являются или по меньшей мере на 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичными одному или большему количеству антисмысловых соединений или SEQ ID №, или их частям, описанным в данном документе.

В некоторых вариантах реализации изобретения фрагмент антисмыслового соединения сравнивается с фрагментом равной длины нуклеиновой кислоты-мишени. В некоторых вариантах реализации изобретения фрагмент размером 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17. 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 нуклеиновых оснований сравнивается с фрагментом равной длины нуклеиновой кислоты-мишени.

В некоторых вариантах реализации изобретения фрагмент антисмыслового олигонуклеотида сравнивается с фрагментом равной длины нуклеиновой кислоты-мишени. В некоторых вариантах реализации изобретения фрагмент размером 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 нуклеиновых оснований сравнивается с фрагментом равной длины нуклеиновой кислоты-мишени.

Модификации

Нуклеозид представляет собой комбинацию основания-сахара. Фарагмент нуклеинового основания (также известного как основание) нуклеозида обычно представляет собой фрагмент гетероциклического основания. Нуклеотиды представляют собой нуклеозиды, которые дополнительно включают фосфатную группу, ковалентно связанную с фрагментом сахара нуклеозида. Для тех нуклеозидов, которые включают пентофуранозильный сахар, фосфатная группа может быть присоединена к 2', 3' или 5'-гидроксильному фрагменту сахара. Олигонуклеотиды образуются посредством ковалентного связывания соседствующих друг с другом нуклеозидов с образованием линейного полимерного олигонуклеотида. В пределах олигонуклеотидной структуры фосфатные группы обычно считаются образующими межнуклеозидные связи олигонуклеотида.

Модификации антисмысловых соединений охватывают замены или изменения межнуклеозидных связей, сахарных фрагментов или нуклеиновых оснований. Модифицированные антисмысловые соединения часто преобладают над природными формами, потому что обладают требуемыми свойствами, такими как, например, усиленное клеточное поглощение, усиленная аффинность к нуклеиновой кислоте-мишени, повышенная стабильность в присутствии нуклеаз или повышенная ингибиторная активность.

Химически модифицированные нуклеозиды также могут применяться для увеличения аффинности связывания укороченного или усеченного антисмыслового олигонуклеотида с нуклеиновой кислотой-мишенью. Следовательно, сравнимые результаты часто могут быть получены с более короткими антисмысловыми соединениями, которые несут такие химически модифицированные нуклеозиды.

Модифицированные межнуклеозидные связи

Встречающаяся в природе межнуклеозидная связь РНК и ДНК представляет собой 3'-5' фосфодиэфирную связь. Антисмысловые соединения, содержащие одну или более модифицированных, т.е. не встречающихся в природе, межнуклеозидных связей чаще выбираются для антисмысловых соединений, содержащих встречающиеся в природе межнуклеозидные связи, потому что обладают требуемыми свойствами, такими как, например, усиленное поглощение клетками, усиленная аффинность к нуклеиновым кислотам-мишеням и повышенная стабильность в присутствии нуклеаз.

Олигонуклеотиды, имеющие модифицированные межнуклеозидные связи, включают межнуклеозидные связи, которые сохраняют атом фосфора, а также межнуклеозидные связи, которые не содержат атом фосфора. Межнуклеозидные связи, содержащие типичный фосфор, включают, но не ограничиваются этим, фосфодиэфиры, фосфотриэфиры, метилфосфонаты, фосфорами дат и тиофосфаты. Способы получения содержащих фосфор и не содержащих фосфор связей хорошо известны.

В некоторых вариантах реализации изобретения антисмысловые соединения, нацеленные на нуклеиновую кислоту C9ORF72, содержат одну или более модифицированных межнуклеозидных связей. В некоторых вариантах реализации изобретения модифицированные межнуклеозидные связи являются рассеянными по всему антисмысловому соединению. В некоторых вариантах реализации изобретения модифицированные межнуклеозидные связи представляют собой тиофосфатные связи. В некоторых вариантах реализации изобретения каждая межнуклеозидная связь антисмыслового соединения представляет собой тиофосфатную межнуклеозидную связь. В некоторых вариантах реализации изобретения антисмысловые соединения, нацеленные на нуклеиновую кислоту C9ORF72, содержат по меньшей мере одну фосфодиэфирную связь и по меньшей мере одну тиофосфатнуюсвязь.

В некоторых вариантах реализации изобретения, антисмысловые соединения, нацеленные на нуклеиновую кислоту C9ORF72, имеют межнуклеозидные связи в любой из следующих схем: soooosssssssssssooss, sooosssssssssooss, soosssssssssooss, и sosssssssssoooss; где

s = тиофосфатная связь, и

o = фосфодиэфирная связь.

Модифицированные сахарные фрагменты

Антисмысловые соединения выборочно могут содержать один или более нуклеозидов, в которых каждая сахарная группа была модифицирована. Такие модифицированные сахаром нуклеозиды могут придавать антисмысловым соединениям повышенную стабильность к нуклеазам, увеличенную аффинность связывания или некоторые другие полезные биологические свойства. В некоторых вариантах реализации изобретения нуклеозиды содержат химически модифицированные фрагменты рибофуранозных колец. Примеры химически модифицированных рибофуранозных колец включают, без ограничения, добавление замещающих групп (включая 5'- и 2'-замещающие группы, образование мостиков из негеминальных атомов колец с образованием бициклических нуклеиновых кислот (BNA), замещение атома кислорода рибозильного кольца с помощью S, N(R) или $C(R_1)(R_2)$ (R, R_1 и R_2 независимо друг от друга являются H, C_1-C_{12} алкильной или защитной группой) или их комбинациями. Примеры химически модифицированных сахаров включают 2'-F-5'-метилзамещенный нуклеозид (см. международную заявку PCT WO 2008/101157 опубликованную 21 августа 2008 г. для других описанных 5', 2'-бисзамещенных нуклеозидов) или замещение атома кислорода рибозильного кольца атомом S с последующим замещением 2'-положения (см.

опубликованную патентную заявку США US 2005-0130923, опубликованную 16 июня 2005 г.) или в альтернативном варианте 5'-замещение BNA (см. международную заявку PCT WO 2007/134181, опубликованную 22 ноября 2007 г., в которой ЗНК замещена, например, 5'-метильной или 5'-винильной группой).

Примеры нуклеозидов, содержащих модифицированные сахарные фрагменты, включают, без ограничения, нуклеозиды, содержащие 5'-винил, 5'-метил (R или S), 4'-S, 2'-F, 2'-OCH_3, 2'-OCH_2CH_3, 2'-OCH_2CH_2F и 2'-$O(CH_2)_2OCH_3$ замещающие группы. Заместитель в положении 2' также может быть выбран из: аллила, амино, азидо, тио, O-аллила, O-C_1-C_{10}алкила, OCF_3, OCH_2F, $O(CH_2)_2SCH_3$, $O(CH_2)_2$-O-$N(R_m)(R_n)$, O-CH_2-C(=O)-$N(R_m)(R_n)$ и O-CH_2-C(=O)-$N(R_1)$-$(CH_2)_2$-$N(R_m)(R_n)$, где каждый радикал R_1, R_m и R_n независимо представляет собой H или замещенный, или незамещенный C_1-C_{10} алкил.

Как используется в данном документе, «бициклический нуклеозид» относится к модифицированному нуклеозиду, содержащему бициклический сахарный фрагмент. Примеры бициклических нуклеозидов включают, без ограничения, нуклеозиды, содержащие мостик между атомами 4' и 2' рибозильного кольца. В некоторых вариантах реализации изобретения антисмысловые соединения, предложенные в данном документе, включают один или более бициклических нуклеозидов, содержащих мостик между 4'-2'. Примеры таких связанных мостиками 4'-2' бициклических нуклеозидов, включают, но не ограничиваются этим, одну из формул: 4'-(CH_2)-O-2' (ЗНК); 4'-(CH_2)-S-2'; 4'-$(CH_2)_2$-O-2' (ENA); 4'-$CH(CH_3)$-O-2' и 4'-$CH(CH_2OCH_3)$-O-2' (и их аналоги, см. патент США 7399845, выданный 15 июля 2008 г.); 4'-$C(CH_3)(CH_3)$-O-2' (и ее аналоги, см. опубликованную международную заявку WO/2009/006478, опубликованную 8 января 2009 г.); 4'-CH_2-$N(OCH_3)$-2' (и ее аналоги, см. опубликованную международную заявку WO/2008/150729, опубликованную 11 декабря 2008 г.); 4'-CH_2-O-$N(CH_3)$-2' (см. заявку на патент США US 2004-0171570, опубликованную 2 сентября 2004 г.); 4'-CH_2-N(R)-O-2', где R представляет собой H, C_1-C_{12} алкил или защитную группу (см. патент США 7427672, выданный 23 сентября 2008 г.); 4'-CH_2-$C(H)(CH_3)$-2' (см. Chattopadhyaya et al., J. Org. Chem., 2009, 74, 118-134); и 4'-CH_2-$C(=CH_2)$-2' (и ее аналоги см. опубликованную международную заявку WO 2008/154401, опубликованную 8 декабря 2008 г.).

Дополнительные отчеты, касающиеся бициклических нуклеозидов также могут быть найдены в опубликованной литературе (см., к примеру: 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(26) 8362-8379; Elayadi et al., Curr. Opinion Invest. Drugs, 2001, 2, 558-561; Braasch et al., Chem. Biol., 2001, 8, 1-7; and Orum et al., Curr. Opinion Mol. Ther., 2001, 3, 239-243; патенты США №№.6268490; 6525191; 6,670461; 6770748; 6794499; 7034133; 7053207; 7399845; 7547684; и 7696345; публикации патента США № US 2008-0039618; US 2009-0012281; патенты США №№60/989574; 61/026995; 61/026998; 61/056564; 61/086231; 61/097787; и 61/099844; опубликованные международные заявки PCT WO 1994/014226; WO 2004/106356; WO 2005/021570; WO 2007/134181; WO 2008/150729; WO 2008/154401; и WO 2009/006478. Каждый из предыдущих бициклических нуклеозидов может быть получен с содержанием одной или более конфигурацией стереохимических сахаров, включая, например, α-L-рибофуранозу и β-D-рибофуранозу (см. международную заявку PCT - PCT/DK98/00393, опубликованную 25 марта 1999 г. как заявка WO 99/14226).

В некоторых вариантах реализации изобретения бициклические сахарные фрагменты нуклеозидов BNA включают, но не ограничиваются этим, соединения, содержащие по меньшей мере один мостик между положениями 4' и 2' пентофуранозилового сахарного фрагмента, в котором такие мостики независимо содержат 1 или от 2 до 4 связанных групп, независимо выбранных из $-[C(R_a)(R_b)]_n-$, $-C(R_a)=C(R_b)-$, $-C(R_a)=N-$, $-C(=O)-$, $-C(=NR_a)-$, $-C(=S)-$, $-O-$, $-Si(R_a)_2-$, $-S(=O)_x-$, и $-N(R_a)-$;

где

x равно 0, 1 или 2;

n равно 1, 2, 3 или 4;

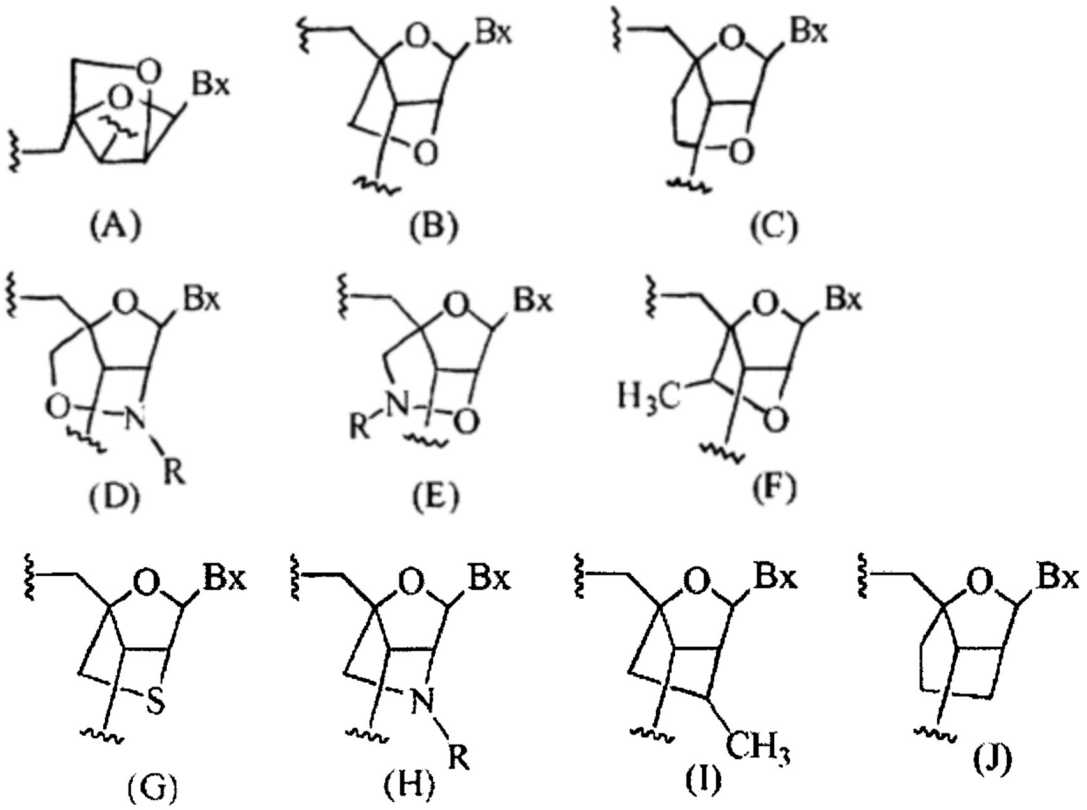
каждый R_a и R_b независимо представляет собой H, защитную группу, гидроксил, C_1-C_{12} алкил, замещенный C_1-C_{12} алкил, C_2-C_{12} алкенил, замещенный C_2-C_{12} алкенил, C_2-C_{12} алкинил, замещенный C_2-C_{12} алкинил, C_5-C_{20} арил, замещенный C_5-C_{20} арил, гетероциклический радикал, замещенный гетероциклический радикал, гетероарил, замещенный гетероарил, C_5-C_7 алициклический радикал, замещенный C_5-C_7 алициклический радикал, галоген, OJ_1, NJ_1J_2, SJ_1, N_3, $COOJ_1$, ацил (C(=O)-H), замещенный ацил, CN, сульфонил ($S(=O)_2-J_1$) или сульфоксил ($S(=O)-J_1$); и

каждый заместитель J_1 и J_2 представляет собой H, C_1-C_{12} алкил, замещенный C_1-C_{12} алкил, C_2-C_{12} алкенил, замещенный C_2-C_{12} алкенил, C_2-C_{12} алкинил, замещенный C_2-C_{12} алкинил, C_5-C_{20} арил, замещенный C_5-C_{20} арил, ацил (C(=O)-H), замещенный ацил, гетероциклический радикал, замещенный гетероциклический радикал, C_1-C_{12} аминоалкил, замещенный C_1-C_{12} аминоалкил или защитную группу.

В некоторых вариантах реализации изобретения мостик бициклического сахарного фрагмента представляет собой $-[C(R_a)(R_b)]_n-$, $[C(R_a)(R_b)]_n-O-$, $C(R_aR_b)-N(R)-O-$ или $C(R_aR_b)-O-N(R)-$. В некоторых вариантах реализации изобретения мостик представляет собой 4'-CH_2-2', 4'-$(CH_2)_2$-2', 4'-$(CH_2)_3$-2', 4'-CH_2-O-2', 4'-$(CH_2)_2$-O-2', 4'-CH_2-O-N(R)-2' и 4'-CH_2-N(R)-O-2'-, где каждый R независимо представляет собой H, защитную группу или C_1-C_{12} алкил.

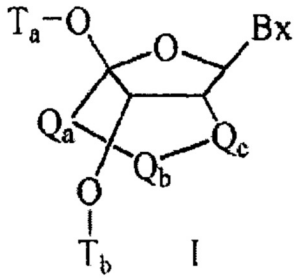
В некоторых вариантах реализации изобретения бициклические нуклеозиды являются дополнительно определенными изомерной конфигурацией. К примеру, нуклеозид, содержащий 4'-2'-метиленокси мостик, может быть в конфигурации α-L или в β-D конфигурации. Ранее, α-L-метиленокси (4'-CH_2-O-2') BNA были включены в антисмысловые олигонуклеотиды, которые показали антисмысловую активность (Frieden et al., Nucleic Acids Research, 2003, 21, 6365-6372).

В некоторых вариантах реализации изобретения бициклические нуклеозиды включают, но не ограничиваются этим, (A) α-L-метиленокси (4'-CH_2-O-2') BNA, (B) β-D-метиленокси (4'-CH_2-O-2') BNA, (C) этиленокси (4'-$(CH_2)_2$-O-2') BNA, (D) аминокси (4'-CH_2-O-N(R)-2') BNA, (E) оксиамино (4'-CH_2-N(R)-O-2') BNA, и (F) метил(метиленокси) (4'-$CH(CH_3)$-O-2') BNA, (G) метилентио (4'-CH_2-S-2') BNA, (H) метиленамино (4'-CH_2-N(R)-2') BNA, (I) метилкарбоцикло (4'-CH_2-$CH(CH_3)$-2') BNA, и (J) пропиленкарбоцикло (4'-$(CH_2)_3$-2') BNA как изображено ниже.



где Bx является фрагментом основания, а R независимо представляет собой H, защитную группу или C_1-C_{12} алкил.

В некоторых вариантах реализации изобретения предложены бициклические нуклеозиды Формулы I:



I

где

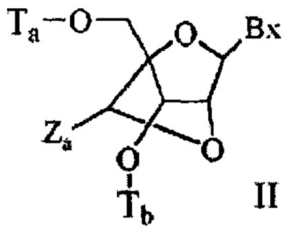
Bx представляет собой фрагмент гетероциклического основания;

$-Q_a-Q_b-Q_c-$ представляют собой структуры $-CH_2-N(R_c)-CH_2-$, $-C(=O)-N(R_c)-CH_2-$, $-CH_2-O-N(R_c)-$, $-CH_2-N(R_c)-O-$ или $-N(R_c)-O-CH_2$;

R_c представляет собой C_1-C_{12} алкил или аминозащитную группу; и

T_a и T_b каждый независимо представляет собой H, гидроксилзащитную группу, конъюгирующую группу, реакционно-способную фосфорную группу, фосфорный фрагмент или ковалентное соединение с веществом подложки.

В некоторых вариантах реализации изобретения предложены бициклические нуклеозиды Формулы II:



II

где

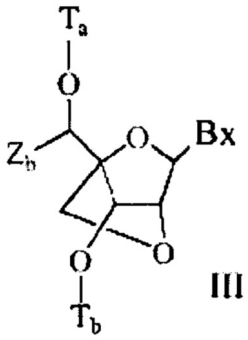
Bx представляет собой фрагмент гетероциклического основания;

T_a и T_b каждый независимо представляет собой H, гидроксилзащитную группу, конъюгирующую группу, реакционно-способную фосфорную группу, фосфорный фрагмент или ковалентное соединение с веществом подложки;

Z_a представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, замещенный C_1-C_6 алкил, замещенный C_2-C_6 алкенил, замещенный C_2-C_6 алкинил, ацил, замещенный ацил, замещенный амид, тиол или замещенный тиол.

В одном варианте реализации изобретения каждая из замещающих групп независимо представляет собой моно- или полизамещенные замещающие группы, независимо выбранные из галогена, оксо, гидроксила, OJ_c, NJ_cJ_d, SJ_c, N_3, $OC(=X)J_c$, и $NJ_eC(=X)NJ_cJ_d$, где каждый заместитель J_c, J_d и J_e независимо представляет собой H, C_1-C_6 алкил или замещенный C_1-C_6 алкил, а X представляет собой O или NJ_c.

В некоторых вариантах реализации изобретения предложены бициклические нуклеозиды Формулы III:



III

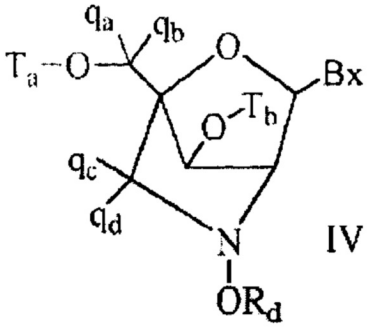
где

Bx представляет собой фрагмент гетероциклического основания;

T_a и T_b каждый независимо представляет собой H, гидроксилзащитную группу, конъюгирующую группу, реакционно-способную фосфорную группу, фосфорный фрагмент или ковалентное соединение с веществом подложки;

Z_b представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, замещенный C_1-C_6 алкил, замещенный C_2-C_6 алкенил, замещенный C_2-C_6 алкинил или замещенный ацил (C(=O)-).

В некоторых вариантах реализации изобретения предложены бициклические нуклеозиды Формулы IV:



IV

где

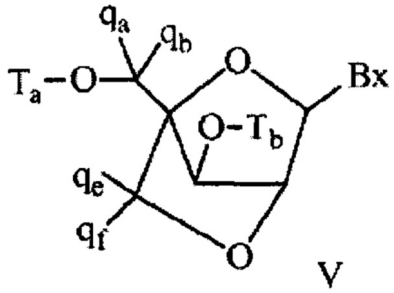
Bx представляет собой фрагмент гетероциклического основания;

T_a и T_b каждый независимо представляет собой H, гидроксилзащитную группу, конъюгирующую группу, реакционно-способную фосфорную группу, фосфорный фрагмент или ковалентное соединение с веществом подложки;

R_d независимо представляет C_1-C_6 алкил, замещенный C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, замещенный C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил или замещенный C_2-C_6 алкинил;

каждый q_a, q_b, q_c и q_d независимо представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, замещенный C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, замещенный C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил или замещенный C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкоксил, замещенный C_1-C_6 алкоксил, ацил, замещенный ацил, C_1-C_6 аминоалкил или замещенный C_1-C_6 аминоалкил;

В некоторых вариантах реализации изобретения предложены бициклические нуклеозиды Формулы V:



V

где

Bx представляет собой фрагмент гетероциклического основания;

T_a и T_b каждый независимо представляет собой H, гидроксилзащитную группу, конъюгирующую группу, реакционно-способную фосфорную группу, фосфорный фрагмент или ковалентное соединение с веществом подложки;

q_a, q_b, q_e и q_f каждый независимо представляет собой водород, галоген, C_1-C_{12} алкил, замещенный C_1-C_{12} алкил, C_2-C_{12} алкенил, замещенный C_2-C_{12} алкенил, C_2-C_{12} алкинил, замещенный C_1-C_{12} алкинил, C_1-C_{12} алкокси, замещенный C_1-C_{12} алкокси, OJ_j, SJ_j, SOJ_j, SO_2J_j, NJ_jJ_k, N_3, CN, $C(=O)OJ_j$, $C(=O)NJ_jJ_k$, $C(=O)J_j$, $O\text{-}C(=O)NJ_jJ_k$, $N(H)C(=NH)NJ_jJ_k$, $N(H)C(=O)NJ_jJ_k$ или $N(H)C(=S)NJ_jJ_k$;

или q_e и q_f вместе представляют собой $=C(q_g)(q_h)$;

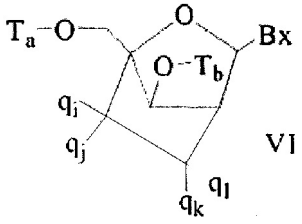
q_g и q_h каждый независимо представляют собой H, галоген, C_1-C_{12} алкил или замещенный C_1-C_{12} алкил.

Были описаны синтез и получение метиленокси (4'-CH_2-O-2') мономеров BNA аденина, цитозина, гуанина, 5-метилцитозина, тимина и урацила, вместе с их олигомеризацией,

и свойства распознавания нуклеиновых кислот (Koshkin et al., Tetrahedron, 1998, 54, 3607-3630). BNA и их получение также описаны в заявках WO 98/39352 и WO 99/14226.

Также были получены аналоги метиленокси (4'-CH_2-O-2') BNA и 2'-тио-BNA (Kumar et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1998, 8, 2219-2222). Также было описано получение блокированных нуклеозидных аналогов, содержащих олигодезоксирибонуклеотидные дуплексы в качестве субстратов для полимераз нуклеиновых кислот (Wengel et al., WO 99/14226). Более того, в данной области был описан синтез 2'-амино-BNA, нового конформационно ограниченного высокоаффинного олигонуклеотидного аналога (Singh et al., J. Org. Chem., 1998, 63, 10035-10039). В дополнение были получены 2'-амино- и 2'-метиламино-BNA, и ранее сообщили о термической стабильности таких дуплексов с комплементарными цепями РНК и ДНК.

В некоторых вариантах реализации изобретения предложены бициклические нуклеозиды Формулы VI:



VI

где

Bx представляет собой фрагмент гетероциклического основания;

T_a и T_b каждый независимо представляет собой H, гидроксилзащитную группу, конъюгирующую группу, реакционно-способную фосфорную группу, фосфорный фрагмент или ковалентное соединение с веществом подложки;

каждый q_i, q_j, q_k и q_l независимо представляет собой H, галоген, C_1-C_{12} алкил, замещенный C_1-C_{12} алкил, C_2-C_{12} алкенил, замещенный C_2-C_{12} алкенил, C_2-C_{12} алкинил, замещенный C_2-C_{12} алкинил, C_1-C_{12} алкоксил, замещенный C_1-C_{12} алкоксил, OJ_j, SJ_j, SOJ_j, SO_2J_j, NJ_jJ_k, N_3, CN, $C(=O)OJ_j$, $C(=O)NJ_jJ_k$, $C(=O)J_j$, $O\text{-}C(=O)NJ_jJ_k$, $N(H)C(=NH)NJ_jJ_k$, $N(H)C(=O)NJ_jJ_k$ или $N(H)C(=S)NJ_jJ_k$; и

q_i и q_j или q_l и q_k вместе представляют собой $=C(q_g)(q_h)$, где q_g и q_h представляют собой каждый независимо H, галоген, C_1-C_{12} алкил или замещенный C_1-C_{12} алкил.

Был описан один карбоциклический бициклический нуклеозид, содержащий мостик 4'-$(CH_2)_3$-2' и мостик алкенильного аналога 4'-CH=CH-CH_2-2' (Freier et al., Nucleic Acids Research, 1997, 25(22), 4429-4443 и Albaek et al., J. Org. Chem., 2006, 71, 7731-7740). Были также описаны синтез и получение карбоциклических бициклических нуклеозидов вместе с их олигомеризацией и биохимическими исследованиями (Srivastava et al., J. Am. Chem. Soc., 2007. 129(26). 8362-8379).

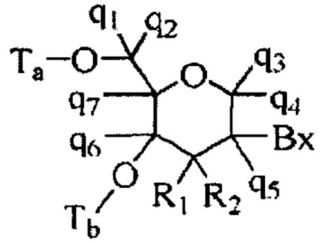
Как используется в данном документе, «4'-2' бициклическеский нуклеозид» или «бициклический нуклеозид 4' до 2'» относится к бициклическому нуклеозиду, содержащему фуранозное кольцо, включающее мостик, соединяющий два углеродных атома фуранозного кольца, который соединяет углеродный атом 2' с углеродным атомом 4' сахарного кольца.

Как используется в данном документе, «моноциклический нуклеозид» относится к нуклеозидам, содержащим модифицированные сахарные фрагменты, которые не являются бициклическими сахарными фрагментами. В некоторых вариантах реализации изобретения сахарный фрагмент или аналог сахарного фрагмента нуклеозида может

быть модифицирован или замещен в любом положении.

Как используется в данном документе, «2'-модифицированный сахар» означает фуранозильный сахар, модифицированный в положении 2'. В некоторых вариантах реализации изобретения такие модификации включают заместители, выбранные изгалогенида, включая, но, не ограничиваясь этим, замещенную и незамещенную алкокси группу, замещенный и незамещенный тиоалкил, замещенный и незамещенный аминоалкил, замещенный и незамещенный алкил, замещенный и незамещенный аллил и замещенный и незамещенный алкинил. В некоторых вариантах реализации изобретения 2'-модификации выбраны из заместителей, включающих, но не ограничивающихся этим: $O[(CH_2)_nO]_mCH_3$, $O(CH_2)_nNH_2$, $O(CH_2)_nCH_3$, $O(CH_2)_nF$, $O(CH_2)_nONH_2$, $OCH_2C(=O)N(H)CH_3$, и $O(CH_2)_nON[(CH_2)_nCH_3]_2$, где n и m равны от 1 до около 10. Другие 2'-замещающие группы могут также выбираться из: C_1-C_{12} алкила, замещенного алкила, алкенила, алкинила, алкарила, аралкила, O-алкарила или O-аралкила, SH, SCH_3, OCN, Cl, Br, CN, F, CF_3, OCF_3, $SOCH_3$, SO_2CH_3, ONO_2, NO_2, N_3, NH_2, гетероциклоалкила, гетероциклоалкарила, аминоалкамино группы, полиалкиламино группы, замещенного силила, расщепляющей РНК группы, репортерной группы, интеркалятора, улучшающей фармакокинетические свойства группы или улучшающей фармакодинамические свойства группы антисмыслового соединения и другие заместители, обладающие сходными свойствами. В некоторых вариантах реализации изобретения модифицированные нуклеозиды содержат боковую цепь 2'-MOE (Baker et al., J. Biol. Chem., 1997, 272, 11944-12000). Такое замещение 2'-MOE было описано как обладающее улучшенной аффинностью связывания по сравнению с немодифицированными нуклеозидами и другими модифицированными нуклеозидами, такими как 2'-O-метил, O-пропил и O-аминопропил. Было также показано, что олигонуклеотиды, содержащие заместитель 2'-MOE, представляют собой антисмысловые ингибиторы экспрессии генов с перспективными свойствами для использования in vivo (Martin, Helv. Chim. Acta, 1995, 78, 486-504; Altmann et al., Chimia, 1996, 50, 168-176; Altmann et al., Biochem. Soc. Trans., 1996, 24, 630-637; and Altmann et al., Nucleosides Nucleotides, 1997, 76, 917-926).

Как используется в данном документе, модифицированный тетрагидропирановый нуклеозид» или «модифицированный ТГП нуклеозид», обозначает нуклеозид, содержащий шестичленный тетрагидропирановый «сахар», замещенный в обычных нуклеозидах пентофуранозидным остатком (сахарный заменитель). Модифицированный ТГП нуклеозид включает, но, не ограничиваются ими, то, что называется в данной области гекситной нуклеиновой кислотой (HNA), анитной нуклеиновой кислотой (ANA), манитной нуклеиновой кислотой (MNA) (см. Leumann, Bioorg. Med. Chem., 2002, 10, 841-854), фтор HNA (F-HNA) или те соединения, которые имеют Формулу VII:



VII

причем независимо для каждого указанного по меньшей мере одного аналога тетрагидропиранового нуклеозида Формулы VII:

Bx представляет собой фрагмент гетероциклического основания;

T_a и T_b каждая независимо представляеют собой межнуклеозидную связывающую группу, соединяющую аналог тетрагидропиранового нуклеозида с антисмысловым соединением или одна из T_a и T_b представляет собой межнуклеозидную связывающую группу, соединяющую аналог тетрагидропиранового нуклеозида с антисмысловым соединением, а другая из T_a и T_b представляет собой H, гидроксилзащитную группу, группу конъюгирующего связывания или 5'- или 3'-концевую группу;

q_1, q_2, q_3, q_4, q_5, q_6 и q_7 каждый независимо представляют собой H, C_1-C_6 алкил, замещенный C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, замещенный C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил или замещенный C_2-C_6 алкинил; а каждый из R_1 и R_2 выбраны из водорода, гидроксила, галогена, замещенной или незамещенной алкокси группы, NJ_1J_2, SJ_1, N_3, $OC(=X)J_1$, $OC(=X)NJ_1J_2$, $NJ_3C(=X)NJ_1J_2$ и CN, где X представляет собой O, S или NJ_1 и каждый заместитель J_1, J_2 и J_3 независимо представляет собой H или C_1-C_6 алкил.

В некоторых вариантах реализации изобретения предлагаются модифицированные ТГП нуклеозиды Формулы VII, в которых q_1, q_2, q_3, q_4, q_5, q_6 и q_7 каждый представляет собой H. В некоторых вариантах реализации изобретения по меньшей мере один из q_1, q_2, q_3, q_4, q_5, q_6 и q_7 отличается от H. В некоторых вариантах реализации изобретения по меньшей мере один из q_1, q_2, q_3, q_4, q_5, q_6 и q_7 представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации изобретения предлагаются ТГП нуклеозиды Формулы VII, в которых один из R_1 и R_2 представляет собой фтор. В некоторых вариантах реализации изобретения R_1 представляет собой фтор, а R_2 представляет собой H; R_1 представляет собой метокси, а R_2 представляет собой H, и R_1 представляет собой H и R_2 представляет собой метоксиэтокси.

Как используется в данном документе, «2'-модифицированный» или «2'-замещенный», относится к нуклеозиду, содержащему сахар, несущий заместители в положении 2', отличные от H или OH. 2'-модифицированные нуклеозиды включают, но не ограничиваются этим, бициклические нуклеозиды, в которых мостиковое соединение двух углеродных атомов сахарного кольца соединяет углерод 2' и другой углерод сахарного кольца; и нуклеозиды с немостиковыми 2'-заместителями, такими, как аллил, амино, азидо, тио, O-аллил, O-C_1-C_{10} алкил, -OCF_3, O-$(CH_2)_2$-O-CH_3, 2'-O$(CH_2)_2SCH_3$, O-$(CH_2)_2$-O-N(R_m)(R_n), или O-CH_2-C(=O)-N(R_m)(R_n), где каждый R_m и R_n независимо представляет собой H или замещенный или незамещенный C_1-C_{10} алкил. 2'-модифицированые нуклеозиды могут дополнительно содержать другие модификации, например, в других положениях данного сахара и/или в данном нуклеиновом основании.

Как используется в данном документе, «2'-F» относится к нуклеозиду, содержащему сахар, несущий фторогруппу в положении 2'.

Как используется в данном документе, «2'-OMe» или «2'-OCH_3» или «2'-O-метил» каждый относится к нуклеозиду, содержащему сахар, несущий -OCH_3 группу в положении 2' сахарного кольца.

Как используется в данном документе, «MOE» или «2'-MOE» или «2'-$OCH_2CH_2OCH_3$» или «2'-O-метоксиэтил» каждый относится к нуклеозиду, содержащему сахар, несущий -$OCH_2CH_2OCH_3$ группу в положении 2' сахарного кольца.

Как используется в данном документе, «олигонуклеотид» относится к соединению, содержащему множество связанных нуклеозидов. В некоторых вариантах реализации

изобретения один или более из этого множества нуклеозидов является модифицированным. В некоторых вариантах реализации изобретения олигонуклеотид содержит один и более рибонуклеозидов (РНК) и/или дезоксирибонуклеозидов (ДНК).

В данной области также известны многие другие бицикло- и трициклосахарзаместительные системы колец, которые могут быть использованы для модификации нуклеозидов для введения в антисмысловые соединения (см., например, обзорную статью: Leumann, Bioorg. Med. Chem., 2002, 10, 841-854).

Такие системы колец могут претерпевать различные дополнительные замещения для усиления активности.

Способы получения модифицированных углеводов хорошо известны специалистам в данной области.

У нуклеотидов, содержащих модифицированные сахарные фрагменты, фрагменты нуклеиновых оснований (природных, модифицированных или их комбинации) сохраняются для проведения гибридизации с соответствующей нуклеиновой кислотой-мишенью.

В некоторых вариантах реализации изобретения антисмысловые соединения содержат один или более нуклеозидов, несущих модифицированные сахарные фрагменты. В некоторых вариантах реализации изобретения модифицированный сахарный фрагмент представляет собой 2'-MOE группу. В некоторых вариантах реализации изобретения модифицированные 2'-MOE группой нуклеозиды сгруппированы в гэпмер-мотив. В некоторых вариантах реализации изобретения модифицированный сахарный фрагмент представляет собой бициклический нуклеозид, содержащий мостиковую группу (4'-CH(CH_3)-O-2'). В некоторых вариантах реализации изобретения модифицированные (4'-CH(CH_3)-O-2') нуклеозиды сгруппированы на протяжении крыльев гэпмер-мотива.

Композиции и способы составления фармацевтических композиций

Антисмысловые олигонуклеотиды могут быть смешаны с фармацевтически приемлемыми действующими или неактивными субстанциями для получения фармацевтических композиций или лекарственных форм. Композиции и способы получения лекарственных форм фармацевтических композиций зависят от ряда критериев включая, но не ограничиваясь этим, путь введения, степень заболевания и требуемой дозы введения.

Антисмысловое соединение, нацеленное на нуклеиновую кислоту C9ORF72, может использоваться в фармацевтических композициях путем сочетания антисмыслового соединения с подходящим, фармацевтически приемлемым растворителем или носителем. Фармацевтически приемлемый растворитель включает фосфатно-солевой буферный раствор (PBS). PBS представляет собой растворитель, пригодный для применения в композициях, которые требуют парентеральной доставки. Соответственно, в одном варианте реализации изобретения, примененном в способах, описанных в данном документе, используется фармацевтическая композиция, содержащая антисмысловое соединение, нацеленное на нуклеиновую кислоту C9ORF72 и фармацевтически приемлемый растворитель. В некоторых вариантах реализации, фармацевтически приемлемым растворителем является PBS. В некоторых вариантах реализации изобретения, антисмысловое соединение представляет собой антисмысловой олигонуклеотид.

Фармацевтические композиции, содержащие антисмысловые соединения охватывают любые фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры или соли таких сложных эфиров, или любой другой олигонуклеотид, который при введении животному, включая человека, способен обеспечить (прямо или опосредованно) получение биологически

активного метаболита или его остатка. Соответственно, например, раскрытие также направлено на фармацевтически приемлемые соли антисмысловых соединений, пролекарства, фармацевтически приемлемые соли таких пролекарств и другие биоэквивалентные вещества. Подходящие фармацевтически приемлемые соли включают, но не ограничиваются ими, соли натрия и калия.

Пролекарство может включать введение дополнительных нуклеозидов в один или оба конца антисмыслового соединения, которое расщепляется эндогенными нуклеазами в организме с образованием активного антисмыслового соединения.

Конъюгированные антисмысловые соединения

Антисмысловые соединения могут быть ковалентно связанными с одним или более фрагментами или конъюгатами, которые усиливают активность, распределение в клетках или потребление клетками получающихся антисмысловых олигонуклеотидов. Типичные конъюгирующие группы включают холестериновые фрагменты и липидные фрагменты. Дополнительные конъюгирующие группы включают углеводы, фосфолипиды, биотин, феназин, фолат, фенантридин, антрахинон, акридин, флуоресцеины, родамины, кумарины и красители.

Антисмысловые соединения также могут быть модифицированы так, чтобы содержать одну и более стабилизирующих групп, которые обычно присоединяются к одному или обоим концам антисмысловых соединений для усиления свойств, таких как, например, стабильность к нуклеазам. Включая кэп-структуры в составе стабилизирующих групп. Эти концевые модификации защищают антисмысловое соединение, несущее концевую нуклеиновую кислоту, от экзонуклеазной деградации и могут помочь при доставке и/или локализации соединения в клетке. Кэп может быть расположен на 5'-конце (5'-кэп) или на 3'-конце (3'-кэп) или может быть расположен на обоих концах. Кэп-структуры хорошо известны в данной области и включают, например, обращенные дезоксикэпы без азотистых оснований. Дополнительно 3' и 5'-стабилизирующие группы, которые могут быть использованы на кэпе одного или обоих концов антисмыслового соединения для придания ему стабильности от нуклеаз, включают те, которые описаны в заявке WO 03/004602, опубликованной 16 января 2003 г.

Клеточная культура и обработка антисмысловыми соединениями

Действие антисмысловых соединений на уровень, активность или экспрессию нуклеиновых кислот C9ORF72 может быть протестировано in vitro на различных типах клеток. Типы клеток, используемые в таких анализах, могут быть получены у коммерческих поставщиков (например, Американская коллекция типовых культур, Manassus, VA; Zen-Bio, Inc., Research Triangle Park, NC; Clonetics Corporation, Walkersville, MD) и культивированы в соответствии с инструкциями поставщиков с использованием коммерчески доступных реактивов (например. Invitrogen Life Technologies, Карлсбад, Калифорния). Показательные типы клеток включают, но не ограничиваются ими, клетки HepG2, клетки Hep3B и первичные гепатоциты.

Испытание антисмысловых олигонуклеотидов in vitro

В данном документе описаны способы для обработки клеток антисмысловыми олигонуклеотидами, которые могут быть соответственно модифицированы для обработки другими антисмысловыми соединениями.

В общем, клетки обрабатывают антисмысловыми олигонуклеотидами, когда клетки достигают в культуре приблизительно 60-80% заселенности.

Один реактив, обычно используемый для введения антисмысловых олигонуклеотидов в культивируемые клетки, включает катионный липидный реактив для трансфекции LIPOFECTIN (Invitrogen, Карлсбад, Калифорния). Антисмысловые олигонуклеотиды

смешивают с реактивом LIPOFECTIN в среде OPTI-MEM 1 (Invitrogen, Карлсбад, Калифорния) до достижения требуемой конечной концентрации антисмыслового олигонуклеотида и концентрации LIPOFECTIN, которая обычно лежит в диапазоне 2-12 мкг/мл на 100 нМ антисмыслового олигонуклеотида.

Другой реактив, используемый для введения антисмысловых олигонуклеотидов в культивируемые клетки, включает реактив LIPOFECTAMINE (Invitrogen, Карлсбад, Калифорния). Антисмысловой олигонуклеотид смешивают с реактивом LIPOFECTAMINE в среде с пониженным содержанием сыворотки OPTI-MEM 1 (Invitrogen, Карлсбад, Калифорния) до достижения требуемой концентрации антисмыслового олигонуклеотида и концентрации LIPOFECTAMINE, которая обычно лежит в диапазоне 2-12 мкг/мл на 100 нМ антисмыслового олигонуклеотида.

Другая методика, используемая для введения антисмысловых олигонуклеотидов в культивируемые клетки, включает электропорацию.

Клетки обрабатывают антисмысловыми олигонуклеотидами общепринятыми способами. Клетки после обработки антисмысловыми олигонуклеотидами обычно выращивают 16-24 часов, в это время измеряют уровни РНК или белка нуклеиновой кислоты-мишени методами, известными в данной области и описанные в данном документе. В общем, когда обработки выполняют в многократных повторах, то данные представляют как средние значения повторных обработок.

Концентрация антисмыслового олигонуклеотида обычно варьирует в зависимости от клеточных линий. Способы определения оптимальной концентрации антисмыслового олигонуклеотида для конкретной клеточной линии хорошо известны в данной области. Антисмысловые олигонуклеотиды при трансфекции с помощью реактива LIPOFECTAMINE обычно используют в концентрациях в диапазонах от 1 нМ до 300 нМ. Антисмысловые олигонуклеотиды при трансфекции с помощью электропорации используют в более высоких концентрациях в диапазоне от 625 до 20000 нМ.

Выделение РНК

Анализ РНК может выполняться на суммарной клеточной РНК или поли(А)+ мРНК. Способы выделения РНК хорошо известны в данной области. РНК получают, используя способы хорошо известные в данной области, например, с применением реактива TRIZOL (Invitrogen, Карлсбад, Калифорния) в соответствии с рекомендованными протоколами производителя.

Анализ ингибирования уровней или экспрессии мишеней

Ингибирование уровней или экспрессии нуклеиновой кислоты C9ORF72 может быть проанализировано разнообразными способами, известными в данной области. Например, уровни нуклеиновой кислоты-мишени могут быть количественно определено путем, например, Нозерн-блотт анализа, конкурентной полимеразной цепной реакции (ПЦР) или количественной ПЦР в режиме реального времени. Анализ РНК может выполняться на суммарной клеточной РНК или поли(А)+ мРНК. Способы выделения РНК хорошо известны в данной области. Нозерн-блотт анализ также является традиционным в этой области. Количественная ПЦР в режиме реального времени может быть беспрепятственно выполнена с использованием коммерчески доступной системы для детекции последовательностей ABI PRISM 7600, 7700 или 7900, поставляемой компанией PE-Applied Biosystems, Foster City, CA и используемой согласно инструкций производителя.

Анализ уровней РНК-мишеней методом количественной ПЦР в режиме реального времени

Количественное определение уровней РНК-мишеней может выполняться методом

количественной ПЦР в режиме реального времени, используя систему для детекции последовательностей ABI PRISM 7600, 7700 или 7900 (PE-Applied Biosystems, Foster City, CA) согласно инструкций производителя. Способы количественного определения ПЦР в режиме реального времени хорошо известны в данной области.

Перед проведением ПЦР в режиме реального времени выделенную РНК подвергают реакции с обратной транскриптазой (ОТ), которая синтезирует комплементарную ДНК (кДНК). что потом используется в качестве субстрата для амплификации в ПЦР в режиме реального времени. Реакции ПЦР ОТ и ПЦР в режиме реального времени выполняются последовательно в одной и том же лунке с образцом. Реактивы для ПЦР ОТ и ПЦР в режиме реального времени получают в компании Invitrogen (Карлсбад, Калифорния). Реакции ПЦР-ОТ и ПЦР в режиме реального времени проводят способами хорошо известными специалистам в данной области.

Количество гена (или РНК)-мишени, полученное методом ПЦР в режиме реального времени нормализируют, используя любой уровень экспрессии гена, экспрессия которого является постоянной, такой как циклофилин А, или путем количественного определения суммарной РНК используя краситель RIBOGREEN (Invitrogen, Карлсбад, Калифорния). Экспрессию циклофилина А количественно определяют ПЦР в режиме реального времени, одновременно проводя анализ с мишенью, мультиплексирование или анализируя по отдельности. Суммарную РНК количественно определяют, используя реактив для количественного определения РНК RIBOGREEN (Invetrogen, Inc. Eugene, Орегон). Способы количественного определения РНК с помощью красителя RIBOGREEN изложены в статье Jones, L.J. и др., (Analytical Biochemistry, 1998, 265, 368-374). Для измерения флуоресценции RIBOGREEN используют прибор CYTOFLUOR 4000 (PE Applied Biosystems).

Зонды и праймеры разработаны для гибридизации с нуклеиновой кислотой C9ORF72. Способы для конструирования зондов и праймеров для ПЦР в режиме реального времени хорошо известны в данной области и могут включать применение программного обеспечения, такого как программное обеспечение PRIMER EXPRESS (Applied Biosystems, Фостер Сити, Калифорния).

Анализ уровней белков

Антисмысловое ингибирование нуклеиновой кислоты C9ORF72 может оцениваться путем измерения уровней белка C9ORF72. Уровни белка C9ORF72 могут быть оценены или количественно определены различными способами, хорошо известными в данной области, такими как иммунопреципитация, Вестерн-блоттинг анализ (иммуноблоттинг), твердофазный иммуноферментный анализ (ELISA), анализы количественного определения белков, анализы активности белков (например, анализы активности каспазы), иммуногистохимические методы, иммуноцитохимические методы или сортировка флуоресцентно-активированных клеток (FACS). Антитела, направленные на мишень, могут быть идентифицированы и получены из различных источников, таких как каталог антител MSRS (Aerie Corporation, Бирмингем, Мичиган) или могут быть получены посредством общепризнанных способов синтеза моноклональных или поликлональных антител, хорошо известных в данной области. Антитела, пригодные для обнаружения белка C9ORF72 мыши, крысы, обезьяны, и человека, являются коммерчески доступными.

Испытание антисмысловых соединений in vivo

Антисмысловые соединения, например антисмысловые олигонуклеотиды, испытывают на животных для оценки их способности ингибировать экспрессию белка C9ORF72 и вызывать фенотипические изменения, такие как улучшение двигательной

функции и дыхания. В некоторых вариантах реализации изобретения двигательную функцию измеряют с помощью теста с вращающимся стержнем, по силе захвата, лазанию по шесту, активности в тесте «открытое поле», в тесте с балансиром, испытанию по отпечатку задней ноги животного. В некоторых вариантах реализации изобретения интенсивность дыхания измеряют плетисмографией всего организма, устойчивостью к заражению и соответствующими измерениями на животном. Испытание может выполняться на здоровых животных или на экспериментальных моделях заболеваний. Для введения животным, антисмысловые олигонуклеотиды изготавливают в фармацевтически приемлемом растворителе, таким как фосфатно-солевой буферный раствор (PBS) или искусственной спинномозговой жидкости (СМЖ). Введение включает парентеральные пути введения, такие как внутрибрюшинный, внутривенный и подкожный, а также центральные пути введения, такие как интрацеребровентрикулярный или интратекальный. Расчет дозы антисмысловых олигонуклеотидов и частоты дозирования находятся в пределах квалификации специалистов в данной области и зависит от таких факторов, как путь введения и масса тела животного. В последующем периоде времени после обработки антисмысловыми олигонуклеотидами, выделяют РНК из ткани ЦНС или СМЖ и измеряют изменения экспрессии нуклеиновой кислоты C9ORF72.

Нацеливание на C9ORF72

Антисмысловые олигонуклеотиды, описанные в данном документе, могут гибридизироваться с нуклеиновой кислотой C9ORF72 на любой стадии процессинга РНК. Например, описанные в данном документе предложенные антисмысловые олигонуклеотиды являются комплементарными пре-мРНК или зрелой мРНК. Дополнительно, антисмысловые олигонуклеотиды, описанные в данном документе, могут гибридизироваться с любым элементом нуклеиновой кислоты C9ORF72. Например, описанные в данном документе предложенные антисмысловые олигонуклеотиды являются комплементарными экзону, интрону, 5'-НТО, 3'-НТО, участку повтора, удлинению гексануклеотидного повтора, точке сплайсинга, экзону: точке сплайсинга экзона, сайленсеру экзонного сплайсинга (ESS), энхансеру экзонного сплайсинга (ESE), экзону 1a, экзону 1b, экзону 1c, экзону 1d, экзону 1e, экзону 2, экзону 3, экзону 4, экзону 5, экзону 6, экзону 7, экзону 8, экзону 9, экзону 10, экзону 11, интрону 1, интрону 2, интрону 3, интрону 4, интрону 5, интрону 6, интрону 7, интрону 8, интрону 9 или интрону 10 нуклеиновой кислоты C9ORF72.

В некоторых вариантах реализации изобретения антисмысловые олигонуклеотиды, описанные в данном документе, гибридизируются со всеми вариантами C9ORF72. В некоторых вариантах реализации изобретения антисмысловые олигонуклеотиды, описанные в данном документе, гибридизируются с определенными вариантами C9ORF72. В некоторых вариантах реализации изобретения антисмысловые олигонуклеотиды, описанные в данном документе, избирательно гибридизируются с вариантами C9ORF72, содержащими удлинение гексануклеотидного повтора. В некоторых вариантах реализации изобретения антисмысловые олигонуклеотиды, описанные в данном документе, избирательно гибридизируются с вариантами пре-мРНК, содержащими гексануклеотидный повтор. В некоторых вариантах реализации изобретения, варианты пре-мРНК C9ORF72, содержащие удлинение гексануклеотидного повтора включают последовательности SEQ ID №: 1-3 и 6-10. В некоторых вариантах реализации изобретения такое удлинение гексануклеотидного повтора включает по меньшей мере 24 повторов из любых GGGGCC, GGGGGG, GGGGGC, или GGGGCG.

В некоторых вариантах реализации изобретения антисмысловые олигонуклеотиды,

описанные в данном документе, ингибируют экспрессию всех вариантов C9ORF72. В некоторых вариантах реализации изобретения антисмысловые олигонуклеотиды, описанные в данном документе, ингибируют экспрессию всех вариантов C9ORF72 в равной степени. В некоторых вариантах реализации изобретения антисмысловые олигонуклеотиды, описанные в данном документе, преимущественно ингибируют экспрессию одного или более вариантов C9ORF72. В некоторых вариантах реализации изобретения антисмысловые олигонуклеотиды, описанные в данном документе, преимущественно ингибируют экспрессию вариантов C9ORF72, содержащих удлинение гексануклеотидного повтора. В некоторых вариантах реализации изобретения антисмысловые олигонуклеотиды, описанные в данном документе, избирательно ингибируют экспрессию вариантов пре-мРНК содержащих гексануклеотидный повтор. В некоторых вариантах реализации изобретения антисмысловые олигонуклеотиды, описанные в данном документе, избирательно ингибируют экспрессию вариантов мРНК патогенного связанного C9ORF72. В некоторых вариантах реализации изобретения, варианты пре-мРНК C9ORF72, содержащие удлинение гексануклеотидного повтора включают последовательности SEQ ID №: 1-3 и 6-10. В некоторых вариантах реализации изобретения такое удлинение гексануклеотидного повтора включает по меньшей мере 24 повторов из любых GGGGCC, GGGGGG, GGGGGC, или GGGGCG. В некоторых вариантах реализации изобретения это удлинение гексануклеотидного повтора образует ядерные очаги. В некоторых вариантах реализации изобретения антисмысловые олигонуклеотиды, описанные в данном документе, являются полезными для уменьшения ядерных очагов. Ядерные очаги могут быть уменьшены по показателю процента клеток с очагами, а также количества очагов на клетку.

Селективное ингибирование определенных патогенных связанных вариантов

В определенных примерах в данном документе, зонд праймера набора RTS3905 определяет вариант мРНК (например, NM_001256054.1), произведенный из варианта пре-мРНК, содержащего гексануклеотидный повтор. Вариант мРНК, полученный из варианта пре-мРНК, содержащего гексануклеотидный повтор (т.е., «вариант мРНК связанной с патогенным C9ORF72»). Пре-мРНК содержит гексануклеотидный повтор, когда транскрипция пре-мРНК начинается в области с начала сайта экзона 1А до начала сайта экзона 1 В, например, нуклеотидов 1107 до 1520 геномной последовательности (SEQ ID №: 2, комплементарные последовательности с № доступа в базе данных GENBANK. NT_008413.18 усеченные от нуклеозидов 27535000 до 27565000). Олигонуклеотиды были сконструированы в этой области для селективного нацеливания на вариант пре-мРНК, содержащей гексануклеотидный повтор. RTS3905 измеряет продукт мРНК (т.е. вариант мРНК связанной с патогеннымC9ORF72) варианта пре-мРНК, содержащего гексануклеотидный повтор, и, следовательно, измеряет уменьшение варианта пре-мРНК, содержащего гексануклеотидный повтор.

Особенности C9ORF72

Антисмысловые олигонуклеотиды, описанные в данном документе, могут гибридизироваться с любым вариантом последовательности C9ORF72 в любом состоянии процессинга в пределах любого элемента гена C9ORF72. Например, антисмысловые олигонуклеотиды, описанные в данном документе, могут гибридизироваться с экзоном, интроном, 5'-НТО, 3'-НТО, участком повтора, удлинением гексануклеотидного повтора, точкой сплайсинга, экзоном: точкой сплайсинга экзона, сайленсером экзонного сплайсинга (ESS), энхансером экзонного сплайсинга (ESE), экзоном 1a, экзоном lb, экзоном 1 c, экзоном Id, экзоном 1e, экзоном 2, экзоном 3, экзоном 4, экзоном 5, экзоном 6, экзоном 7, экзоном 8, экзоном 9, экзоном 10, экзоном

11, интроном 1, интроном 2, интроном 3, интроном 4, интроном 5, интроном 6, интроном 7, интроном 8, интроном 9 или интроном 10. Например, антисмысловые олигонуклеотиды могут нацеливаться на любой из экзонов, описанных ниже в табл.1-5 различных вариантов последовательностей C9ORF72, описанных ниже. Антисмысловые олигонуклеотиды, описанные в данном документе, также могут нацеливаться на варианты, не описанные ниже, и такие, как описанные в базе данных GENBANK. Более того, антисмысловые олигонуклеотиды, описанные в данном документе, также могут нацеливаться на элементы отличные от экзонов, и такие элементы как, описанные в базе данных GENBANK.

Таблица 1

Функциональные сегменты последовательности NM_001256054.1 (SEQ ID №: 1)

Номер экзона	**Сайт инициации мРНК**	**Сайт терминации мРНК**	**Сайт инициации со ссылкой на SEQ ID №: 2**	**Сайт терминации со ссылкой на SEQ ID №: 2**
Экзон 1C	1	158	1137	1294
Экзон 2	159	646	7839	8326
Экзон 3	647	706	9413	9472
Экзон 4	707	802	12527	12622
Экзон 5	803	867	13354	13418
Экзон 6	868	940	14704	14776
Экзон 7	941	1057	16396	16512
Экзон 8	1058	1293	18207	18442
Экзон 9	1294	1351	24296	24353
Экзон 10	1352	1461	26337	26446
Экзон 11	1462	3339	26581	28458

Таблица 2

Функциональные сегменты последовательности NM_018325.3 (SEQ ID №: 4)

Номер экзона	Сайт инициации мРНК	Сайт терминации мРНК	Сайт инициации со ссылкой на SEQ ID №: 2	Сайт терминации со ссылкой на SEQ ID №: 2
Экзон 1B	1	63	1510	1572
Экзон 2	64	551	7839	8326
Экзон 3	552	611	9413	9472
Экзон 4	612	707	12527	12622
Экзон 5	708	772	13354	13418
Экзон 6	773	845	14704	14776
Экзон 7	846	962	16396	16512
Экзон 8	963	1198	18207	18442
Экзон 9	1199	1256	24296	24353
Экзон 10	1257	1366	26337	26446
Экзон 11	1367	3244	26581	28458

Таблица 3

Функциональные сегменты последовательности NM_145005.5 (SEQ ID №: 6)

Номер экзона	Сайт инициации мРНК	Сайт терминации мРНК	Сайт инициации со ссылкой на SEQ ID №: 2	Сайт терминации со ссылкой на SEQ ID №: 2
Экзон 1A	1	80	1137	1216
Экзон 2	81	568	7839	8326
Экзон 3	569	628	9413	9472
Экзон 4	629	724	12527	12622
Экзон 5B (экзон 5 в интроне 5)	725	1871	13354	14500

Таблица 4

Функциональные сегменты последовательности DB079375.1 (SEQ ID №: 7)

Номер экзона	Сайт инициации мРНК	Сайт терминации мРНК	Сайт инициации со ссылкой на SEQ ID №: 2	Сайт терминации со ссылкой на SEQ ID №: 2
Экзон 1E	1	35	1135	1169
Экзон 2	36	524	7839	8326
Экзон 3 (EST заканчивается перед завершением всего экзона)	525	562	9413	9450

Таблица 5

Функциональные сегменты последовательности BU194591.1 (SEQ ID №: 8)

Номер экзона	Сайт инициации мРНК	Сайт терминации мРНК	Сайт инициации со ссылкой на SEQ ID №: 2	Сайт терминации со ссылкой на SEQ ID №: 2
Экзон 1D	1	36	1241	1279
Экзон 2	37	524	7839	8326
Экзон 3	525	584	9413	9472
Экзон 4	585	680	12527	12622
Экзон 5B (экзон 5 в интроне 5)	681	798	13354	13465

Некоторые показания для применения

В некоторых вариантах реализации изобретения в данном документе предложены способы лечения индивидов, включающие введение одной или более фармацевтических композиций, описанных в данном документе. В некоторых вариантах реализации изобретения индивид страдает нейродегенеративным заболеванием. В некоторых вариантах реализации изобретения у индивида существует риск развития нейродегенеративного заболевания, включая, но, не ограничиваясь, АЛС или ЛВД. В некоторых вариантах реализации изобретения индивида идентифицировали как страдающего ассоциированным с белком C9ORF72 заболеванием. В некоторых вариантах реализации изобретения индивида идентифицировали как страдающего ассоциированным с удлинением гексануклеотидного повтора C9ORF72 заболеванием. В некоторых вариантах реализации изобретения в данном документе предложены способы для профилактического снижения у индивида экспрессии C9ORF72. Некоторые варианты реализации изобретения включают лечение индивида, нуждающегося в этом, путем введения индивиду терапевтически эффективного количества антисмыслового соединения, нацеленного на нуклеиновую кислоту C9ORF72.

В одном варианте реализации введение терапевтически эффективного количества

антисмыслового соединения, нацеленного на нуклеиновую кислоту C9ORF72, сопровождается мониторингом у индивида уровней C9ORF72 для определения ответа индивида на введение данного антисмыслового соединения. Ответ индивида на введение антисмыслового соединения может использоваться врачом для определения количества и длительности терапевтического воздействия.

В некоторых вариантах реализации изобретения, введение антисмыслового соединения, нацеленного на нуклеиновую кислоту C9ORF72, приводит к снижению экспрессии C9ORF72 на по меньшей мере 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или 99% или на диапазон, определенный любыми двумя из этих значений. В некоторых вариантах реализации изобретения антисмысловое соединение, нацеленное на нуклеиновую кислоту C9ORF72, приводит к улучшению двигательной функции и дыхания животного. В некоторых вариантах реализации изобретения введение антисмыслового соединения к C9ORF72 улучшает двигательную функцию и дыхание на по меньшей мере 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или 99% или на диапазон, определенный любыми двумя из этих значений.

В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтические композиции, содержащие антисмысловое соединение, нацеленное на C9ORF72, используют для получения лекарственного средства для лечения пациента, страдающего или склонного к нейродегенеративному заболеванию, включая АЛС и ЛВД.

Определенные виды комбинированной терапии

В некоторых вариантах реализации изобретения одна или более фармацевтических композиций, описанных в данном документе, совместно вводят с одним или большим количеством других фармацевтических агентов. В некоторых вариантах реализации изобретения, такой один или более других фармацевтических агентов разработаны для лечения того же заболевания, нарушения или состояния, что и одна или более фармацевтических композиций, описанных в данном документе. В некоторых вариантах реализации изобретения, такой один или более других фармацевтических агентов разработаны для лечения разных заболеваний, нарушений или состояний, что и одна или более фармацевтических композиций, описанных в данном документе. В некоторых вариантах реализации изобретения, такой один или более других фармацевтических агентов разработаны для лечения нежелательной побочной реакции одной или более фармацевтических композиций, описанных в данном документе. В некоторых вариантах реализации изобретения одну или более фармацевтические композиции, описанных в данном документе, совместно вводят с другим фармацевтическим агентом для лечения нежелательной реакции, вызванной другим фармацевтическим агентом. В некоторых вариантах реализации изобретения, одну или более фармацевтические композиции, описанных в данном документе, совместно вводят с другим фармацевтическим агентом для создания комбинированного действия. В некоторых вариантах реализации изобретения, одну или более фармацевтические композиции, описанных в данном документе, совместно вводят с другим фармацевтическим агентом для создания синергического эффекта.

В некоторых вариантах реализации изобретения, одну или более фармацевтические композиции, описанных в данном документе, и один или более других фармацевтических агентов вводятся в одно и то же время. В некоторых вариантах реализации изобретения, одну или более фармацевтические композиции, описанных в данном документе, и один или более других фармацевтических агентов вводятся в разное время. В некоторых вариантах реализации изобретения, одну или более фармацевтические композиции, описанных в данном документе, и один или более других фармацевтических агентов

изготавливают вместе в виде одной лекарственной формы. В некоторых вариантах реализации изобретения, одну или более фармацевтические композиции, описанных в данном документе, и один или более других фармацевтических агентов изготавливают по отдельности.

В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтические агенты, которые могут совместно вводиться с фармацевтической композицией, описанной в данном документе, включают препараты Рилузол (Рилутек), Лиоресал (Лиоресал) и Декспрамипексол.

В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтические агенты, которые могут совместно вводиться со специфическим ингибитором C9ORF72, описанным в данном документе, включают, но не ограничиваются этим, дополнительный ингибитор C9ORF72. В некоторых вариантах реализации изобретения, совместно вводимый фармацевтический агент вводится перед введением фармацевтической композиции, описанной в данном документе. В некоторых вариантах реализации изобретения, совместно вводимый фармацевтический агент вводится после введения фармацевтической композиции, описанной в данном документе. В некоторых вариантах реализации изобретения, совместно вводимый фармацевтический агент вводится в то же время, что и фармацевтическая композиция, описанная в данном документе. В некоторых вариантах реализации изобретения доза совместно вводимого фармацевтического агента является такой же, что и доза, которая могла бы вводиться, если совместно вводимый фармацевтический агент вводился бы самостоятельно. В некоторых вариантах реализации изобретения доза совместно вводимого фармацевтического агента является более низкой, чем доза, которая могла бы вводиться, если совместно вводимый фармацевтический агент вводился бы самостоятельно. В некоторых вариантах реализации изобретения доза совместно вводимого фармацевтического агента является более высокой, чем доза, которая могла бы вводиться, если совместно вводимый фармацевтический агент вводился бы самостоятельно.

В некоторых вариантах реализации изобретения совместное введение второго соединения усиливает действие первого соединения так, что совместное введение данных соединений приводило к действию, которое превышает действие вводимого самостоятельно первого соединения. В других вариантах реализации изобретения данное совместное введение приводит к действию, которое является аддитивным в отношении действия соединений, при введении по отдельности. В некоторых вариантах реализации изобретения данное совместное введение приводит к действию, которое является сверхаддитивным в отношении действия соединений при введении по отдельности. В некоторых вариантах реализации изобретения первое соединение является антисмысловым. В некоторых вариантах реализации изобретения второе соединение является антисмысловым.

Некоторые участки ампликона

Некоторые антисмысловые олигонуклеотиды, описанные в данном документе, могут быть нацелены на участок ампликона зонда праймера набора. Дополнительные анализы могут быть использованы для измерения активности и эффективность этих соединений.

Определенные виды терапии человека

Человеческие антисмысловые олигонуклеотиды C9ORF72, описанные в данном документе, оцениваются как возможные для терапии человека. Изучаются различные параметры активности, эффективности и/или переносимости. Такие параметры включают ингибирование in vitro экспрессии общей РНК C9ORF72, ингибирование in

vitro экспрессии варианта РНК патогенного связанного C9ORF72, in vitro ответ на дозу (IC50), ингибирование in vivo общей или патогенной РНК и/или белка у трансгенных животных, содержащих человеческий трансген C9ORF72 в соответствующих тканях (например, мозга и/или спинного мозга), переносимость у мышей, переносимость у крыс, и/или переносимость у приматов. Маркеры переносимости, которые могут быть измерены как химические параметры в неочищенной крови и сыворотке, химических параметров СМЖ, вес тела и органов, общие наблюдения и/или поведенческие тесты, и/или биохимические маркеры, такие как ГФКБ и/или AIF1. Была измерена ранняя или долгосрочная переносимость.

Определенные участки "горячих точек"

1. Нуклеиновые основания 1107-1520 SEQ ID №: 2

В некоторых вариантах реализации изобретения, антисмысловые олигонуклеотиды сконструированы для нацеливания на нуклеиновые основания 1107-1520 SEQ ID №: 2 (комплементарная последовательность из базы данных GENBANK № доступа. NT_008413.18, усеченная от нуклеозидов 27535000 до 27565000). В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеиновые основания 1107-1520 представляют собой участок «горячей точки». В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеиновые основания 1107-1520 являются мишенью для антисмысловых олигонуклеотидов. В некоторых вариантах реализации изобретения, антисмысловые олигонуклеотиды имеют 17, 18 или 20 нуклеиновых оснований в длину. В некоторых вариантах реализации изобретения, антисмысловые олигонуклеотиды представляют собой гэпмеры. В некоторых вариантах реализации изобретения, гэпмеры представляют собой 5-10-5 MOE гэпмеры или 5-8-5 MOE гэпмеры. В некоторых вариантах реализации изобретения, антисмысловые олигонуклеотиды представляют собой 17-мер Дезокси, MOE и cEt олигонуклеотиды. В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеозиды антисмысловых олигонуклеотидов связаны тиофосфатными межнуклеозидными связями. В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеозиды антисмысловых олигонуклеотидов связаны фосфодиэфирными межнуклеозидными связями. В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеозиды антисмысловых олигонуклеотидов связаны тиофосфатными и фосфодиэфирными межнуклеиновыми связями (например, антисмысловые олигонуклеотиды имеют «смешанные основные цепи»).

В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеиновые основания 1107-1520 являются мишенью для следующих номеров ISIS: 619042-619333, 672581-672714, 672735-672865, 672885-673015, 673035-673165, 673185-673315, и 673335-673465.

В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеиновые основания 1107-1520 являются мишенью для следующих SEQ ID N№: 21-31, 33-50, 52, 54-134, 138-248, 251-319, 325, 744-877, и 898-1028.

В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеиновые основания 1107-1520 являются мишенью для следующих номеров ISIS: 619042-619333.

В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеиновые основания 1107-1520 являются мишенью для следующих SEQ ID №: 21-31, 33-50, 52, 54-134, 138-248, 251-319, и 325.

В некоторых вариантах реализации изобретения, антисмысловые олигонуклеотиды, нацеленные на нуклеиновые основания 1107-1520, достигают по меньшей мере 1%, по меньшей мере 2%, по меньшей мере 3%, по меньшей мере 4%, по меньшей мере 5%, по меньшей мере 6%, по меньшей мере 7%, по меньшей мере 8%, по меньшей мере 9%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 11%, по меньшей мере 12%, по меньшей мере 13%, по меньшей мере 14%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 16%, по меньшей мере

17%, по меньшей мере 18%, по меньшей мере 19%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 21%, по меньшей мере 22%, по меньшей мере 23%, по меньшей мере 24%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 26%, по меньшей мере 27%, по меньшей мере 28%, по меньшей мере 29%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 31%, по меньшей мере 32%, по меньшей мере 33%, по меньшей мере 34%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 36%, по меньшей мере 37%, по меньшей мере 38%, по меньшей мере 39%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 41%, по меньшей мере 42%, по меньшей мере 43%, по меньшей мере 44%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 46%, по меньшей мере 47%, по меньшей мере 48%, по меньшей мере 49%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 51%, по меньшей мере 52%, по меньшей мере 53%, по меньшей мере 54%, по меньшей мере 55%, по меньшей мере 56%, по меньшей мере 57%, по меньшей мере 58%, по меньшей мере 59%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 61%, по меньшей мере 62%, по меньшей мере 63%, по меньшей мере 64%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 66%, по меньшей мере 67%, по меньшей мере 68%, по меньшей мере 69%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 71%, по меньшей мере 72%, по меньшей мере 73%, по меньшей мере 74%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 76%, по меньшей мере 77%, по меньшей мере 78%, по меньшей мере 79%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 81%, по меньшей мере 82%, по меньшей мере 83%, по меньшей мере 84%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или по меньшей мере 100% снижения уровней общей мРНК и/или белка C9ORF72 in vitro и/или in vivo.

В некоторых вариантах реализации изобретения, антисмысловые олигонуклеотиды, нацеленные на нуклеиновые основания 1107-1520, достигают по меньшей мере 1%, по меньшей мере 2%, по меньшей мере 3%, по меньшей мере 4%, по меньшей мере 5%, по меньшей мере 6%, по меньшей мере 7%, по меньшей мере 8%, по меньшей мере 9%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 11%, по меньшей мере 12%, по меньшей мере 13%, по меньшей мере 14%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 16%, по меньшей мере 17%, по меньшей мере 18%, по меньшей мере 19%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 21%, по меньшей мере 22%, по меньшей мере 23%, по меньшей мере 24%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 26%, по меньшей мере 27%, по меньшей мере 28%, по меньшей мере 29%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 31%, по меньшей мере 32%, по меньшей мере 33%, по меньшей мере 34%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 36%, по меньшей мере 37%, по меньшей мере 38%, по меньшей мере 39%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 41%, по меньшей мере 42%, по меньшей мере 43%, по меньшей мере 44%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 46%, по меньшей мере 47%, по меньшей мере 48%, по меньшей мере 49%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 51%, по меньшей мере 52%, по меньшей мере 53%, по меньшей мере 54%, по меньшей мере 55%, по меньшей мере 56%, по меньшей мере 57%, по меньшей мере 58%, по меньшей мере 59%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 61%, по меньшей мере 62%, по меньшей мере 63%, по меньшей мере 64%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 66%, по меньшей мере 67%, по меньшей мере 68%, по меньшей мере 69%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 71%, по меньшей мере 72%, по меньшей мере 73%, по меньшей мере 74%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 76%, по меньшей мере 77%, по меньшей мере 78%, по меньшей мере 79%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 81%, по меньшей мере 82%, по меньшей мере 83%, по меньшей мере 84%, по

меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или по меньшей мере 100% снижения уровней варианта мРНК патогенного связанного C9ORF72 in vitro и/или in vivo.

2. Нуклеиновые основания 1111-1200 SEQ ID №: 2

В некоторых вариантах реализации изобретения, антисмысловые олигонуклеотиды сконструированы для нацеливания на нуклеиновые основания 1111-1200 SEQ ID №: 2 (комплементарная последовательность из базы данных GENBANK № доступа. NT_008413.18, усеченные от нуклеозидов 27535000 до 27565000). В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеиновые основания 1111-1200 представляют собой участок «горячей точки». В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеиновые основания 1111-1200 представляют собой мишени для антисмысловых олигонуклеотидов. В некоторых вариантах реализации изобретения, антисмысловые олигонуклеотиды имеют 20 нуклеиновых оснований в длину. В некоторых вариантах реализации изобретения, антисмысловые олигонуклеотиды представляют собой гэпмеры. В некоторых вариантах реализации изобретения, гэпмеры представляют собой 5-10-5 MOE гэпмеры. В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеозиды антисмысловых олигонуклеотидов связаны тиофосфатными межнуклеозидными связями. В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеозиды антисмысловых олигонуклеотидов связаны фосфодиэфирными межнуклеозидными связями. В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеозиды антисмысловых олигонуклеотидов связаны тиофосфатными и фосфодиэфирными межнуклеиновыми связями (например, антисмысловые олигонуклеотиды имеют «смешанные основные цепи»).

В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеиновые основания 1111-1200 являются мишенью для следующих номеров ISIS: 619042-619095.

В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеиновые основания 1111-1200 являются мишенью для следующих SEQ ID №: 21, 26-31, 33-50, 52, 54-60, 75, 81, и 87-96.

В некоторых вариантах реализации изобретения, антисмысловые олигонуклеотиды, нацеленные на нуклеиновые основания 1111-1200, достигают по меньшей мере 1%, по меньшей мере 2%, по меньшей мере 3%, по меньшей мере 4%, по меньшей мере 5%, по меньшей мере 6%, по меньшей мере 7%, по меньшей мере 8%, по меньшей мере 9%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 11%, по меньшей мере 12%, по меньшей мере 13%, по меньшей мере 14%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 16%, по меньшей мере 17%, по меньшей мере 18%, по меньшей мере 19%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 21%, по меньшей мере 22%, по меньшей мере 23%, по меньшей мере 24%, по меньшей, мере 25%, по меньшей мере 26%, по меньшей мере 27%, по меньшей мере 28%, по меньшей мере 29%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 31%, по меньшей мере 32%, по меньшей мере 33%, по меньшей мере 34%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 36%, по меньшей мере 37%, по меньшей мере 38%, по меньшей мере 39%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 41%, по меньшей мере 42%, по меньшей мере 43%, по меньшей мере 44%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 46%, по меньшей мере 47%, по меньшей мере 48%. по меньшей мере 49%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 51%, по меньшей мере 52%, по меньшей мере 53%, по меньшей мере 54%, по меньшей мере 55%, по меньшей мере 56%, по меньшей мере 57%, по меньшей мере 58%, по меньшей мере 59%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 61%, по меньшей мере 62%, по меньшей мере 63%, по меньшей мере 64%, по меньшей мере 65%, по

меньшей мере 66%, по меньшей мере 67%, по меньшей мере 68%, по меньшей мере 69%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 71%, по меньшей мере 72%, по меньшей мере 73%, по меньшей мере 74%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 76%, по меньшей мере 77%, по меньшей мере 78%, по меньшей мере 79%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 81%, по меньшей мере 82%, по меньшей мере 83%, по меньшей мере 84%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или по меньшей мере 100% снижения уровней общей мРНК и/или белка C9ORF72 in vitro и/или in vivo.

В некоторых вариантах реализации изобретения, антисмысловые олигонуклеотиды, нацеленные на нуклеиновые основания 1111-1200, достигают по меньшей мере 1%, по меньшей мере 2%, по меньшей мере 3%, по меньшей мере 4%, по меньшей мере 5%, по меньшей мере 6%, по меньшей мере 7%, по меньшей мере 8%, по меньшей мере 9%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 11%, по меньшей мере 12%, по меньшей мере 13%, по меньшей мере 14%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 16%, по меньшей мере 17%, по меньшей мере 18%, по меньшей мере 19%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 21%, по меньшей мере 22%, по меньшей мере 23%, по меньшей мере 24%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 26%, по меньшей мере 27%, по меньшей мере 28%, по меньшей мере 29%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 31%, по меньшей мере 32%, по меньшей мере 33%, по меньшей мере 34%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 36%, по меньшей мере 37%, по меньшей мере 38%, по меньшей мере 39%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 41%, по меньшей мере 42%, по меньшей мере 43%, по меньшей мере 44%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 46%, по меньшей мере 47%, по меньшей мере 48%, по меньшей мере 49%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 51%, по меньшей мере 52%, по меньшей мере 53%, по меньшей мере 54%, по меньшей мере 55%, по меньшей мере 56%, по меньшей мере 57%, по меньшей мере 58%, по меньшей мере 59%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 61%, по меньшей мере 62%, по меньшей мере 63%, по меньшей мере 64%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 66%, по меньшей мере 67%, по меньшей мере 68%, по меньшей мере 69%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 71%, по меньшей мере 72%, по меньшей мере 73%, по меньшей мере 74%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 76%, по меньшей мере 77%, по меньшей мере 78%, по меньшей мере 79%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 81%, по меньшей мере 82%, по меньшей мере 83%, по меньшей мере 84%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93 %, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или по меньшей мере 100% снижения уровней варианта мРНК патогенного связанного C9ORF72 in vitro и/или in vivo.

3. Нуклеиновые основания 1211-1318 SEQ ID №: 2

В некоторых вариантах реализации изобретения, антисмысловые олигонуклеотиды сконструированы для нацеливания на нуклеиновые основания 1211-1318 SEQ ID №: 2 (комплементарная последовательность из базы данных GENBANK № доступа. NT_008413.18, усеченные от нуклеозидов 27535000 до 27565000). В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеиновые основания 1211-1318 представляют собой участок «горячей точки». В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеиновые

основания 1211-1318 представляют собой мишени для антисмысловых олигонуклеотидов. В некоторых вариантах реализации изобретения, антисмысловые олигонуклеотиды имеют 20 нуклеиновых оснований в длину. В некоторых вариантах реализации изобретения, антисмысловые олигонуклеотиды представляют собой гэпмеры. В некоторых вариантах реализации изобретения, гэпмеры представляют собой 5-10-5 MOE гэпмеры. В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеозиды антисмысловых олигонуклеотидов связаны тиофосфатнымимежнуклеозидными связями. В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеозиды антисмысловых олигонуклеотидов связаны фосфодиэфирными межнуклеозидными связями. В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеозиды антисмысловых олигонуклеотидов связаны тиофосфатными и фосфодиэфирными межнуклеиновыми связями (например, антисмысловые олигонуклеотиды имеют «смешанные основные цепи»).

В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеиновые основания 1211-1318 являются мишенью для следующих номеров ISIS: 619096-619172.

В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеиновые основания 1211-1318 являются мишенью для следующих SEQ ID №: 22-25, 70-74, 76-80, 82-86, 99-134, и 138-159.

В некоторых вариантах реализации изобретения, антисмысловые олигонуклеотиды, нацеленные на нуклеиновые основания 1211-1318 достигают по меньшей мере 1%, по меньшей мере 2%, по меньшей мере 3%, по меньшей мере 4%, по меньшей мере 5%, по меньшей мере 6%, по меньшей мере 7%, по меньшей мере 8%, по меньшей мере 9%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 11%, по меньшей мере 12%, по меньшей мере 13%, по меньшей мере 14%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 16%, по меньшей мере 17%, по меньшей мере 18%, по меньшей мере 19%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 21%, по меньшей мере 22%, по меньшей мере 23%, по меньшей мере 24%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 26%, по меньшей мере 27%, по меньшей мере 28%, по меньшей мере 29%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 31%, по меньшей мере 32%, по меньшей мере 33%, по меньшей мере 34%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 36%. по меньшей мере 37%, по меньшей мере 38%, по меньшей мере 39%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 41%, по меньшей мере 42%, по меньшей мере 43%, по меньшей мере 44%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 46%, по меньшей мере 47%, по меньшей мере 48%, по меньшей мере 49%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 51%, по меньшей мере 52%, по меньшей мере 53%, по меньшей мере 54%, по меньшей мере 55%, по меньшей мере 56%, по меньшей мере 57%, по меньшей мере 58%, по меньшей мере 59%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 61%, по меньшей мере 62%, по меньшей мере 63%, по меньшей мере 64%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 66%, по меньшей мере 67%, по меньшей мере 68%, по меньшей мере 69%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 71%, по меньшей мере 72%, по меньшей мере 73%, по меньшей мере 74%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 76%, по меньшей мере 77%, по меньшей мере 78%, по меньшей мере 79%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 81%, по меньшей мере 82%, по меньшей мере 83%, по меньшей мере 84%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%. по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или по меньшей мере 100% снижения уровней общей мРНК и/или белка C9ORF72 in vitro и/или in vivo.

В некоторых вариантах реализации изобретения, антисмысловые олигонуклеотиды,

нацеленные на нуклеиновые основания 1211-1318 достигают по меньшей мере 1%, по меньшей мере 2%, по меньшей мере 3%, по меньшей мере 4%, по меньшей мере 5%, по меньшей мере 6%, по меньшей мере 7%, по меньшей мере 8%, по меньшей мере 9%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 11%, по меньшей мере 12%, по меньшей мере 13%, по меньшей мере 14%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 16%, по меньшей мере 17%, по меньшей мере 18%, по меньшей мере 19%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 21%, по меньшей мере 22%, по меньшей мере 23%, по меньшей мере 24%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 26%, по меньшей мере 27%, по меньшей мере 28%, по меньшей мере 29%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 31%, по меньшей мере 32%, по меньшей мере 33%, по меньшей мере 34%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 36%, по меньшей мере 37%, по меньшей мере 38%, по меньшей мере 39%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 41%, по меньшей мере 42%, по меньшей мере 43%, по меньшей мере 44%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 46%, по меньшей мере 47%, по меньшей мере 48%, по меньшей мере 49%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 51%, по меньшей мере 52%. по меньшей мере 53%, по меньшей мере 54%, по меньшей мере 55%, по меньшей мере 56%, по меньшей мере 57%, по меньшей мере 58%, по меньшей мере 59%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 61%, по меньшей мере 62%, по меньшей мере 63%, по меньшей мере 64%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 66%, по меньшей мере 67%, по меньшей мере 68%, по меньшей мере 69%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 71%, по меньшей мере 72%, по меньшей мере 73%, по меньшей мере 74%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 76%, по меньшей мере 77%, по меньшей мере 78%, по меньшей мере 79%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 81%, по меньшей мере 82%, по меньшей мере 83%, по меньшей мере 84%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или по меньшей мере 100% снижения уровней варианта мРНК патогенного связанного C9ORF72 in vitro и/или in vivo.

4. Нуклеиновые основания 1326-1540 SEQ ID №: 2

В некоторых вариантах реализации изобретения, антисмысловые олигонуклеотиды сконструированы для нацеливания на нуклеиновые основания 1326-1540 SEQ ID №: 2 (комплементарная последовательность из базы данных GENBANK № доступа. NT_008413.18, усеченные от нуклеозидов 27535000 до 27565000). В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеиновые основания 1326-1540 представляют собой участок «горячей точки». В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеиновые основания 1326-1540 представляют собой мишени для антисмысловых олигонуклеотидов. В некоторых вариантах реализации изобретения, антисмысловые олигонуклеотиды имеют 17, 18 или 20 нуклеиновых оснований в длину. В некоторых вариантах реализации изобретения, антисмысловые олигонуклеотиды представляют собой гэпмеры. В некоторых вариантах реализации изобретения, гэпмеры представляют собой 5-10-5 MOE гэпмеры или 5-8-5 MOE гэпмеры. В некоторых вариантах реализации изобретения, антисмысловые олигонуклеотиды представляют собой 17-мер Дезокси, MOE и cEt олигонуклеотиды. В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеозиды антисмысловых олигонуклеотидов связаны тиофосфатными межнуклеозидными связями. В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеозиды антисмысловых олигонуклеотидов связаны фосфодиэфирными межнуклеозидными связями. В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеозиды антисмысловых олигонуклеотидов

связаны тиофосфатными и фосфодиэфирными межнуклеиновыми связями (например, антисмысловые олигонуклеотиды имеют «смешанные основные цепи»).

В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеиновые основания 1326-1540 являются мишенью для следующих номеров ISIS: 619173-619354, и 672581-673484.

В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеиновые основания 1326-1540 являются мишенью для следующих SEQ ID №: 97, 98, 160-248, 251-322, 325-343, и 744-1047.

В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеиновые основания 1326-1540 являются мишенью для следующих номеров ISIS: 619173-619354.

В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеиновые основания 1326-1540 являются мишенью для следующих SEQ ID №: 97, 98, 160-248, 251-322, и 325-343.

В некоторых вариантах реализации изобретения, антисмысловые олигонуклеотиды, нацеленные на нуклеиновые основания 1326-1540 достигают по меньшей мере 1%, по меньшей мере 2%, по меньшей мере 3%, по меньшей мере 4%, по меньшей мере 5%, по меньшей мере 6%, по меньшей мере 7%, по меньшей мере 8%, по меньшей мере 9%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 11%, по меньшей мере 12%, по меньшей мере 13%, по меньшей мере 14%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 16%, по меньшей мере 17%. по меньшей мере 18%, по меньшей мере 19%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 21%, по меньшей мере 22%, по меньшей мере 23%, по меньшей мере 24%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 26%, по меньшей мере 27%, по меньшей мере 28%, по меньшей мере 29%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 31%, по меньшей мере 32%, по меньшей мере 33%, по меньшей мере 34%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 36%, по меньшей мере 37%, по меньшей мере 38%, по меньшей мере 39%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 41%, по меньшей мере 42%, по меньшей мере 43%, по меньшей мере 44%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 46%, по меньшей мере 47%, по меньшей мере 48%, по меньшей мере 49%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 51%, по меньшей мере 52%, по меньшей мере 53%, по меньшей мере 54%, по меньшей мере 55%, по меньшей мере 56%, по меньшей мере 57%, по меньшей мере 58%, по меньшей мере 59%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 61%, по меньшей мере 62%, по меньшей мере 63%, по меньшей мере 64%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 66%, по меньшей мере 67%, по меньшей мере 68%, по меньшей мере 69%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 71%, по меньшей мере 72%, по меньшей мере 73%, по меньшей мере 74%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 76%, по меньшей мере 77%, по меньшей мере 78%, по меньшей мере 79%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 81%, по меньшей мере 82%, по меньшей мере 83%, по меньшей мере 84%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или по меньшей мере 100% снижения уровней общей мРНК и/или белка C9ORF72 in vitro и/или in vivo.

В некоторых вариантах реализации изобретения, антисмысловые олигонуклеотиды, нацеленные на нуклеиновые основания 1326-1540 достигают по меньшей мере 1%, по меньшей мере 2%, по меньшей мере 3%, по меньшей мере 4%, по меньшей мере 5%, по меньшей мере 6%. по меньшей мере 7%, по меньшей мере 8%, по меньшей мере 9%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 11%, по меньшей мере 12%, по меньшей мере 13%, по меньшей мере 14%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 16%, по меньшей мере 17%, по меньшей мере 18%, по меньшей мере 19%, по меньшей мере 20%, по меньшей

мере 21%, по меньшей мере 22%, по меньшей мере 23%, по меньшей мере 24%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 26%, по меньшей мере 27%, по меньшей мере 28%, по меньшей мере 29%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 31%, по меньшей мере 32%, но меньшей мере 33%, по меньшей мере 34%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 36%, по меньшей мере 37%, по меньшей мере 38%, по меньшей мере 39%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 41%, по меньшей мере 42%, по меньшей мере 43%, по меньшей мере 44%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 46%, по меньшей мере 47%, по меньшей мере 48%, по меньшей мере 49%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 51%, по меньшей мере 52%, по меньшей мере 53%, по меньшей мере 54%, по меньшей мере 55 %, по меньшей мере 56%, по меньшей мере 57%, по меньшей мере 58%, по меньшей мере 59%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 61%, по меньшей мере 62%, по меньшей мере 63%, по меньшей мере 64%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 66%, по меньшей мере 67%, по меньшей мере 68%, по меньшей мере 69%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 71%, по меньшей мере 72%, по меньшей мере 73%, по меньшей мере 74%. по меньшей мере 75%, по меньшей мере 76%, по меньшей мере 77%, по меньшей мере 78%, по меньшей мере 79%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 81%, по меньшей мере 82%, по меньшей мере 83%, по меньшей мере 84%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или по меньшей мере 100% снижения уровней варианта мРНК патогенного связанного C9ORF72 in vitro и/или in vivo.

5. Нуклеиновые основания 1331-1375 SEQ ID №: 2

В некоторых вариантах реализации изобретения, антисмысловые олигонуклеотиды сконструированы для нацеливания на нуклеиновые основания 1331-1375 SEQ ID №: 2 (комплементарная последовательность из базы данных GENBANK № доступа. NT_008413.18, усеченные от нуклеозидов 27535000 до 27565000). В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеиновые основания 1331-1375 представляют собой участок «горячей точки». В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеиновые основания 1331-1375 представляют собой мишени для антисмысловых олигонуклеотидов. В некоторых вариантах реализации изобретения, антисмысловые олигонуклеотиды имеют 20 нуклеиновых оснований в длину. В некоторых вариантах реализации изобретения, антисмысловые олигонуклеотиды представляют собой гэпмеры. В некоторых вариантах реализации изобретения, гэпмеры представляют собой 5-10-5 MOE гэпмеры. В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеозиды антисмысловых олигонуклеотидов связаны тиофосфатными межнуклеозидными связями. В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеозиды антисмысловых олигонуклеотидов связаны фосфодиэфирными межнуклеозидными связями. В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеозиды антисмысловых олигонуклеотидов связаны тиофосфатными и фосфодиэфирными межнуклеиновыми связями (например, антисмысловые олигонуклеотиды имеют «смешанные основные цепи»). В некоторых вариантах реализации изобретения, антисмысловые олигонуклеотиды содержат следующую модификацию группы сахара: soooossssssssssooss.

В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеиновые основания 1331-1375 являются мишенью для следующих номеров ISIS: 619178-619203.

В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеиновые основания 1331-1375 являются мишенью для следующих SEQ ID №: 165-190.

В некоторых вариантах реализации изобретения, антисмысловые олигонуклеотиды, нацеленные на нуклеиновые основания 1331-1375 достигают по меньшей мере 1%, по меньшей мере 2%, по меньшей мере 3%, по меньшей мере 4%, по меньшей мере 5%, по меньшей мере 6%, по меньшей мере 7%, по меньшей мере 8%, по меньшей мере 9%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 11%, по меньшей мере 12%, по меньшей мере 13%, по меньшей мере 14%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 16%, по меньшей мере 17%, по меньшей мере 18%, по меньшей мере 19%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 21%. по меньшей мере 22%, по меньшей мере 23%, по меньшей мере 24%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 26%, по меньшей мере 27%, по меньшей мере 28%, по меньшей мере 29%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 31%, по меньшей мере 32%, по меньшей мере 33%, по меньшей мере 34%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 36%, по меньшей мере 37%, по меньшей мере 38%, по меньшей мере 39%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 41%, по меньшей мере 42%, по меньшей мере 43%, по меньшей мере 44%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 46%, по меньшей мере 47%, по меньшей мере 48%, по меньшей мере 49%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 51%, по меньшей мере 52%, по меньшей мере 53%, по меньшей мере 54%, по меньшей мере 55%. по меньшей мере 56%, по меньшей мере 57%, по меньшей мере 58%, по меньшей мере 59%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 61%, по меньшей мере 62%, по меньшей мере 63%, по меньшей мере 64%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 66%, по меньшей мере 67%, по меньшей мере 68%, по меньшей мере 69%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 71%, по меньшей мере 72%, по меньшей мере 73%, по меньшей мере 74%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 76%, по меньшей мере 77%, по меньшей мере 78%, по меньшей мере 79%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 81%, по меньшей мере 82%, по меньшей мере 83%, по меньшей мере 84%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93 %, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или по меньшей мере 100% снижения уровней варианта мРНК патогенного связанного C9ORF72 in vitro и/или in vivo.

6. Нуклеиновые основания 1368-1391 SEQ ID №: 2

В некоторых вариантах реализации изобретения, антисмысловые олигонуклеотиды сконструированы для нацеливания на нуклеиновые основания 1368-1391 SEQ ID №: 2 (комплементарная последовательность из базы данных GENBANK № доступа. NT_008413.18, усеченные от нуклеозидов 27535000 до 27565000). В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеиновые основания 1368-1391 представляют собой участок «горячей точки». В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеиновые основания 1368-1391 представляют собой мишени для антисмысловых олигонуклеотидов. В некоторых вариантах реализации изобретения, антисмысловые олигонуклеотиды имеют 20 нуклеиновые основания в длину. В некоторых вариантах реализации изобретения, антисмысловые олигонуклеотиды представляют собой гэпмеры. В некоторых вариантах реализации изобретения, гэпмеры представляют собой 5-10-5 MOE гэпмеры. В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеозиды антисмысловых олигонуклеотидов связаны тиофосфатными межнуклеозидными связями. В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеозиды антисмысловых олигонуклеотидов связаны фосфодиэфирными межнуклеозидными связями. В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеозиды антисмысловых олигонуклеотидов связаны тиофосфатными и фосфодиэфирными межнуклеотидными связями (например,

антисмысловые олигонуклеотиды имеют «смешанные основные цепи»). В некоторых вариантах реализации изобретения, антисмысловые олигонуклеотиды содержат следующую модификацию группы сахара: soooossssssssssooss.

В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеотидные основания 1368-1391 являются мишенью для следующих номеров ISIS: 619215-619219.

В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеотидные основания 1368-1391 являются мишенью для следующих SEQ ID №: 202-206.

В некоторых вариантах реализации изобретения, антисмысловые олигонуклеотиды, нацеленные на нуклеотидные основания 1368-1391 достигают по меньшей мере 1%, по меньшей мере 2%, по меньшей мере 3%, по меньшей мере 4%, по меньшей мере 5%, по меньшей мере 6%, по меньшей мере 7%, по меньшей мере 8%, по меньшей мере 9%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 11%, по меньшей мере 12%, по меньшей мере 13%, по меньшей мере 14%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 16%, по меньшей мере 17%, по меньшей мере 18%, по меньшей мере 19%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 21%. по меньшей мере 22%, по меньшей мере 23%, по меньшей мере 24%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 26%, по меньшей мере 27%, по меньшей мере 28%, по меньшей мере 29%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 31%, по меньшей мере 32%, по меньшей мере 33%, по меньшей мере 34%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 36%, по меньшей мере 37%, по меньшей мере 38%, по меньшей мере 39%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 41%, по меньшей мере 42%, по меньшей мере 43%, по меньшей мере 44%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 46%, по меньшей мере 47%, по меньшей мере 48%, по меньшей мере 49%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 51%, по меньшей мере 52%, по меньшей мере 53%, по меньшей мере 54%, по меньшей мере 55%, по меньшей мере 56%, по меньшей мере 57%, по меньшей мере 58%, по меньшей мере 59%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 61%, по меньшей мере 62%, по меньшей мере 63%, по меньшей мере 64%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 66%, по меньшей мере 67%, по меньшей мере 68%, по меньшей мере 69%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 71%, по меньшей мере 72%, по меньшей мере 73%, по меньшей мере 74%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 76%, по меньшей мере 77%, по меньшей мере 78%, по меньшей мере 79%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 81%, по меньшей мере 82%, по меньшей мере 83%, по меньшей мере 84%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или по меньшей мере 100% снижения уровней варианта мРНК патогенного связанного C9ORF72 in vitro и/или in vivo.

7. Нуклеиновые основания 1398-1424 SEQ ID №: 2

В некоторых вариантах реализации изобретения, антисмысловые олигонуклеотиды сконструированы для нацеливания на нуклеиновые основания 1398-1424 SEQ ID №: 2 (комплементарная последовательность из базы данных GENBANK № доступа. NT_008413.18, усеченные от нуклеозидов 27535000 до 27565000). В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеотидные основания 1398-1424 представляют собой участок «горячей точки». В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеотидные основания 1398-1424 представляют собой мишени для антисмысловых олигонуклеотидов. В некоторых вариантах реализации изобретения, антисмысловые олигонуклеотиды имеют 20 нуклеиновых оснований в длину. В некоторых вариантах реализации изобретения, антисмысловые олигонуклеотиды представляют собой гэпмеры. В

некоторых вариантах реализации изобретения, гэпмеры представляют собой 5-10-5 MOE гэпмеры. В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеозиды антисмысловых олигонуклеотидов связаны тиофосфатными межнуклеозидными связями. В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеозиды антисмысловых олигонуклеотидов связаны фосфодиэфирными межнуклеозидными связями. В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеозиды антисмысловых олигонуклеотидов связаны тиофосфатными и фосфодиэфирными межнуклеотидными связями (например, антисмысловые олигонуклеотиды имеют «смешанные основные цепи»). В некоторых вариантах реализации изобретения, антисмысловые олигонуклеотиды содержат следующую модификацию группы сахара: soooossssssssssooss.

В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеотидные основания 1398-1424 вляются мишенью для следующих номеров ISIS: 619245-619252.

В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеотидные основания 1398-1424 являются мишенью для следующих SEQ ID №: 232-239.

В некоторых вариантах реализации изобретения, антисмысловые олигонуклеотиды, нацеленные на нуклеотидные основания 1398-1424 достигают по меньшей мере 1%, по меньшей мере 2%, по меньшей мере 3%, по меньшей мере 4%, по меньшей мере 5%, по меньшей мере 6%, по меньшей мере 7%, по меньшей мере 8%, по меньшей мере 9%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 11%, по меньшей мере 12%, по меньшей мере 13%, по меньшей мере 14%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 16%, по меньшей мере 17%, по меньшей мере 18%, по меньшей мере 19%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 21%, по меньшей мере 22%, по меньшей мере 23%, по меньшей мере 24%, по меньшей мере 25%. по меньшей мере 26%, по меньшей мере 27%, по меньшей мере 28%, по меньшей мере 29%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 31%, по меньшей мере 32%, по меньшей мере 33%, по меньшей мере 34%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 36%, по меньшей мере 37%, по меньшей мере 38%, по меньшей мере 39%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 41%, по меньшей мере 42%, по меньшей мере 43%, по меньшей мере 44%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 46%, по меньшей мере 47%, по меньшей мере 48%, по меньшей мере 49%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 51%, по меньшей мере 52%, по меньшей мере 53%, по меньшей мере 54%, по меньшей мере 55%, по меньшей мере 56%, по меньшей мере 57%, по меньшей мере 58%, по меньшей мере 59%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 61%, по меньшей мере 62%, по меньшей мере 63%, по меньшей мере 64%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 66%, по меньшей мере 67%, по меньшей мере 68%, по меньшей мере 69%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 71%, по меньшей мере 72%, по меньшей мере 73%, по меньшей мере 74%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 76%, по меньшей мере 77%, по меньшей мере 78%, по меньшей мере 79%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 81%, по меньшей мере 82%, по меньшей мере 83%, по меньшей мере 84%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или по меньшей мере 100% снижения уровней варианта мРНК патогенного связанного C9ORF72 in vitro и/или in vivo.

8. Нуклеиновые основания 1411-1440 SEQ ID №: 2

В некоторых вариантах реализации изобретения, антисмысловые олигонуклеотиды сконструированы для нацеливания на нуклеиновые основания 1411-1440 SEQ ID №: 2 (комплементарная последовательность из базы данных GENBANK № доступа.

NT_008413.18, усеченные от нуклеозидов 27535000 до 27565000). В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеотидные основания 1411-1440 представляют собой участок «горячей точки». В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеотидные основания 1411-1440 представляют собой мишени для антисмысловых олигонуклеотидов. В некоторых вариантах реализации изобретения, антисмысловые олигонуклеотиды имеют 20 нуклеиновых оснований в длину. В некоторых вариантах реализации изобретения, антисмысловые олигонуклеотиды представляют собой гэпмеры. В некоторых вариантах реализации изобретения, гэпмеры представляют собой 5-10-5 MOE гэпмеры. В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеозиды антисмысловых олигонуклеотидов связаны тиофосфатными межнуклеозидными связями. В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеозиды антисмысловых олигонуклеотидов связаны фосфодиэфирными межнуклеозидными связями. В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеозиды антисмысловых олигонуклеотидов связаны тиофосфатными и фосфодиэфирными межнуклеиновыми связями (например, антисмысловые олигонуклеотиды имеют «смешанные основные цепи»). В некоторых вариантах реализации изобретения, антисмысловые олигонуклеотиды содержат следующую модификацию группы сахара: soooossssssssssooss.

В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеотидные основания 1411-1440 являются мишенью для следующих номеров ISIS: 619258-619268.

В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеотидные основания 1411-1440 являются мишенью для следующих SEQ ID №: 244-248, 251-255, и 325.

В некоторых вариантах реализации изобретения, антисмысловые олигонуклеотиды, нацеленные на нуклеотидные основания 1411-1440 достигают по меньшей мере 1%, по меньшей мере 2%, по меньшей мере 3%, по меньшей мере 4%, по меньшей мере 5%, по меньшей мере 6%, по меньшей мере 7%, по меньшей мере 8%, по меньшей мере 9%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 11%, по меньшей мере 12%, по меньшей мере 13%, по меньшей мере 14%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 16%, по меньшей мере 17%. по меньшей мере 18%, по меньшей мере 19%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 21%, по меньшей мере 22%, по меньшей мере 23%, по меньшей мере 24%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 26%, по меньшей мере 27%, по меньшей мере 28%, по меньшей мере 29%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 31%, по меньшей мере 32%, по меньшей мере 33%, по меньшей мере 34%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 36%, по меньшей мере 37%, по меньшей мере 38%, по меньшей мере 39%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 41%, по меньшей мере 42%, по меньшей мере 43%, по меньшей мере 44%. по меньшей мере 45%, по меньшей мере 46%, по меньшей мере 47%, по меньшей мере 48%, по меньшей мере 49%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 51%, по меньшей мере 52%, по меньшей мере 53%, по меньшей мере 54%, по меньшей мере 55%, по меньшей мере 56%, по меньшей мере 57%, по меньшей мере 58%, по меньшей мере 59%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 61%, по меньшей мере 62%, по меньшей мере 63%, по меньшей мере 64%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 66%, по меньшей мере 67%, по меньшей мере 68%, по меньшей мере 69%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 71%, по меньшей мере 72%, по меньшей мере 73%, по меньшей мере 74%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 76%, по меньшей мере 77%, по меньшей мере 78%, по меньшей мере 79%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 81%, по меньшей мере 82%, по меньшей мере 83%, по меньшей мере 84%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей

мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или по меньшей мере 100% снижения уровней варианта мРНК патогенного связанного C9ORF72 in vitro и/или in vivo.

9. Нуклеиновые основания 1429-1481 SEQ ID №: 2

В некоторых вариантах реализации изобретения, антисмысловые олигонуклеотиды сконструированы для нацеливания на нуклеиновые основания 1429-1481 SEQ ID №: 2 (комплементарная последовательность из базы данных GENBANK № доступа. NT_008413.18, усеченные от нуклеозидов 27535000 до 27565000). В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеотидные основания 1429-1481 представляют собой участок «горячей точки». В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеотидные основания 1429-1481 представляют собой мишени для антисмысловых олигонуклеотидов. В некоторых вариантах реализации изобретения, антисмысловые олигонуклеотиды имеют 20 нуклеиновых оснований в длину. В некоторых вариантах реализации изобретения, антисмысловые олигонуклеотиды представляют собой гэпмеры. В некоторых вариантах реализации изобретения, гэпмеры представляют собой 5-10-5 MOE гэпмеры. В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеозиды антисмысловых олигонуклеотидов связаны тиофосфатными межнуклеозидными связями. В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеозиды антисмысловых олигонуклеотидов связаны фосфодиэфирными межнуклеозидными связями. В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеозиды антисмысловых олигонуклеотидов связаны тиофосфатными и фосфодиэфирными межнуклеиновыми связями (например, антисмысловые олигонуклеотиды имеют «смешанные основные цепи»). В некоторых вариантах реализации изобретения, антисмысловые олигонуклеотиды содержат следующую модификацию группы сахара: soooossssssssssooss.

В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеотидные основания 1429-1481 являются мишенью для следующих номеров ISIS: 619276-619303.

В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеотидные основания 1429-1481 являются мишенью для следующих SEQ ID №: 98 и 263-289.

В некоторых вариантах реализации изобретения, антисмысловые олигонуклеотиды, нацеленные на нуклеотидные основания 1429-1481 достигают по меньшей мере 1%, по меньшей мере 2%, по меньшей мере 3%, по меньшей мере 4%, по меньшей мере 5%, по меньшей мере 6%, по меньшей мере 7%, по меньшей мере 8%, по меньшей мере 9%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 11%, по меньшей мере 12%, по меньшей мере 13%, по меньшей мере 14%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 16%, по меньшей мере 17%, по меньшей мере 18%, по меньшей мере 19%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 21%, по меньшей мере 22%, по меньшей мере 23%, по меньшей мере 24%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 26%, по меньшей мере 27%, по меньшей мере 28%, по меньшей мере 29%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 31%, по меньшей мере 32%, по меньшей мере 33%, по меньшей мере 34%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 36%. по меньшей мере 37%, по меньшей мере 38%, по меньшей мере 39%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 41%, по меньшей мере 42%, по меньшей мере 43%, по меньшей мере 44%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 46%, по меньшей мере 47%, по меньшей мере 48%, по меньшей мере 49%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 51%, по меньшей мере 52%, по меньшей мере 53%, по меньшей мере 54%, по меньшей мере 55%, по меньшей мере 56%, по меньшей мере 57%, по меньшей мере 58%, по меньшей мере 59%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 61%, по меньшей мере 62%, по меньшей мере 63%, по меньшей мере 64%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 66%, по меньшей мере 67%, по меньшей мере 68%, по меньшей мере 69%, по

меньшей мере 70%, по меньшей мере 71%, по меньшей мере 72%, по меньшей мере 73%, по меньшей мере 74%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 76%, по меньшей мере 77%, по меньшей мере 78%, по меньшей мере 79%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 81%, по меньшей мере 82%, по меньшей мере 83%, по меньшей мере 84%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%. по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или по меньшей мере 100% снижения уровней варианта мРНК патогенного связанного C9ORF72 in vitro и/или in vivo.

10. Нуклеиновые основания 1502-1539 SEQ ID №: 2

В некоторых вариантах реализации изобретения, антисмысловые олигонуклеотиды сконструированы для нацеливания на нуклеиновые основания 1502-1539 SEQ ID №: 2 (комплементарная последовательность из базы данных GENBANK № доступа. NT_008413.18, усеченные от нуклеозидов 27535000 до 27565000). В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеотидные основания 1502-1539 представляют собой участок «горячей точки». В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеотидные основания 1502-1539 представляют собой мишени для антисмысловых олигонуклеотидов. В некоторых вариантах реализации изобретения, антисмысловые олигонуклеотиды имеют 20 нуклеиновых оснований в длину. В некоторых вариантах реализации изобретения, антисмысловые олигонуклеотиды представляют собой гэпмеры. В некоторых вариантах реализации изобретения, гэпмеры представляют собой 5-10-5 MOE гэпмеры. В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеозиды антисмысловых олигонуклеотидов связаны тиофосфатными межнуклеозидными связями. В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеозиды антисмысловых олигонуклеотидов связаны фосфодиэфирными межнуклеозидными связями. В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеозиды антисмысловых олигонуклеотидов связаны тиофосфатными и фосфодиэфирными межнуклеиновыми связями (например, антисмысловые олигонуклеотиды имеют «смешанные основные цепи»). В некоторых вариантах реализации изобретения, антисмысловые олигонуклеотиды содержат следующую модификацию группы сахара: soooossssssssssooss.

В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеотидные основания 1502-1539 являются мишенью для следующих номеров ISIS: 619335-619353.

В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеотидные основания 1502-1539 являются мишенью для следующих SEQ ID №: 321, 322, и 326-342.

В некоторых вариантах реализации изобретения, антисмысловые олигонуклеотиды, нацеленные на нуклеотидные основания 1502-1539 достигают по меньшей мере 1%, по меньшей мере 2%, по меньшей мере 3%, по меньшей мере 4%, по меньшей мере 5%, по меньшей мере 6%, по меньшей мере 7%, по меньшей мере 8%, по меньшей мере 9%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 11%, по меньшей мере 12%, по меньшей мере 13%, по меньшей мере 14%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 16%, по меньшей мере 17%, по меньшей мере 18%, по меньшей мере 19%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 21%, по меньшей мере 22%, по меньшей мере 23%, по меньшей мере 24%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 26%, по меньшей мере 27%, по меньшей мере 28%, по меньшей мере 29%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 31%, по меньшей мере 32%, по меньшей мере 33%, по меньшей мере 34%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 36%, по меньшей мере 37%, по меньшей мере 38%, по меньшей мере 39%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 41%, по меньшей мере 42%, по меньшей мере 43%,

по меньшей мере 44%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 46%, по меньшей мере 47%, по меньшей мере 48%, по меньшей мере 49%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 51%, по меньшей мере 52%, по меньшей мере 53%, по меньшей мере 54%, по меньшей мере 55%. по меньшей мере 56%, по меньшей мере 57%, по меньшей мере 58%, по меньшей мере 59%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 61%, по меньшей мере 62%, по меньшей мере 63%, по меньшей мере 64%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 66%, по меньшей мере 67%, по меньшей мере 68%, по меньшей мере 69%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 71%, по меньшей мере 72%, по меньшей мере 73%, по меньшей мере 74%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 76%, по меньшей мере 77%, по меньшей мере 78%, по меньшей мере 79%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 81%, по меньшей мере 82%, по меньшей мере 83%, по меньшей мере 84%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или по меньшей мере 100% снижения уровней варианта мРНК патогенного связанного C9ORF72 in vitro и/или in vivo.

11. Нуклеиновые основания 1508-1539 SEQ ID №: 2

В некоторых вариантах реализации изобретения, антисмысловые олигонуклеотиды сконструированы для нацеливания на нуклеиновые основания 1508-1539 SEQ ID №: 2 (комплементарная последовательность из базы данных GENBANK № доступа. NT_008413.18, усеченные от нуклеозидов 27535000 до 27565000). В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеотидные основания 1508-1539 представляют собой участок «горячей точки». В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеотидные основания 1508-1539 представляют собой мишени для антисмысловых олигонуклеотидов. В некоторых вариантах реализации изобретения, антисмысловые олигонуклеотиды имеют 20 нуклеиновых оснований в длину. В некоторых вариантах реализации изобретения, антисмысловые олигонуклеотиды представляют собой гэпмеры. В некоторых вариантах реализации изобретения, гэпмеры представляют собой 5-10-5 MOE гэпмеры. В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеозиды антисмысловых олигонуклеотидов связаны тиофосфатными межнуклеозидными связями. В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеозиды антисмысловых олигонуклеотидов связаны фосфодиэфирными межнуклеозидными связями. В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеозиды антисмысловых олигонуклеотидов связаны тиофосфатными и фосфодиэфирными межнуклеиновыми связями (например, антисмысловые олигонуклеотиды имеют «смешанные основные цепи»). В некоторых вариантах реализации изобретения, антисмысловые олигонуклеотиды содержат следующую модификацию группы сахара: soooossssssssssooss.

В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеотидные основания 1508-1539 являются мишенью для следующих номеров ISIS: 619341-619353.

В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеотидные основания 1508-1539 являются мишенью для следующих SEQ ID №: 330-342.

В некоторых вариантах реализации изобретения, антисмысловые олигонуклеотиды, нацеленные на нуклеотидные основания 1508-1539 достигают по меньшей мере 1%, по меньшей мере 2%, по меньшей мере 3%, по меньшей мере 4%, по меньшей мере 5%, по меньшей мере 6%, по меньшей мере 7%, по меньшей мере 8%, по меньшей мере 9%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 11%, по меньшей мере 12%, по меньшей мере 13%, по меньшей мере 14%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 16%, по меньшей мере

17%, по меньшей мере 18%, по меньшей мере 19%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 21%, по меньшей мере 22%, по меньшей мере 23%, по меньшей мере 24%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 26%, по меньшей мере 27%, по меньшей мере 28%, по меньшей мере 29%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 31%, по меньшей мере 32%, по меньшей мере 33%, по меньшей мере 34%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 36%, по меньшей мере 37%, по меньшей мере 38%, по меньшей мере 39%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 41%, по меньшей мере 42%, по меньшей мере 43%, по меньшей мере 44%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 46%, по меньшей мере 47%, по меньшей мере 48%, по меньшей мере 49%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 51%, по меньшей мере 52%, по меньшей мере 53%, по меньшей мере 54%, по меньшей мере 55%, по меньшей мере 56%, по меньшей мере 57%, по меньшей мере 58%, по меньшей мере 59%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 61%, по меньшей мере 62%, по меньшей мере 63%. по меньшей мере 64%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 66%, по меньшей мере 67%, по меньшей мере 68%, по меньшей мере 69%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 71%, по меньшей мере 72%, по меньшей мере 73%, по меньшей мере 74%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 76%, по меньшей мере 77%, по меньшей мере 78%, по меньшей мере 79%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 81%, по меньшей мере 82%, по меньшей мере 83%, по меньшей мере 84%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или по меньшей мере 100% снижения уровней варианта мРНК патогенного связанного C9ORF72 in vitro и/или in vivo.

12. Нуклеиновые основания 7860-7906 SEQ ID №: 2

В некоторых вариантах реализации изобретения, антисмысловые олигонуклеотиды сконструированы для нацеливания на нуклеиновые основания 7860-7906 SEQ ID №: 2 (комплементарная последовательность из базы данных GENBANK № доступа. NT_008413.18 усеченные от нуклеозидов 27535000 до 27565000). В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеотидные основания 7860-7906 представляют собой участок «горячей точки». В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеотидные основания 7860-7906 представляют собой мишени для антисмысловых олигонуклеотидов. В некоторых вариантах реализации изобретения, антисмысловые олигонуклеотиды имеют 20 нуклеиновых оснований в длину. В некоторых вариантах реализации изобретения, антисмысловые олигонуклеотиды представляют собой гэпмеры. В некоторых вариантах реализации изобретения, гэпмеры представляют собой 5-10-5 MOE гэпмеры. В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеозиды антисмысловых олигонуклеотидов связаны тиофосфатными межнуклеозидными связями. В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеозиды антисмысловых олигонуклеотидов связаны фосфодиэфирными межнуклеозидными связями. В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеозиды антисмысловых олигонуклеотидов связаны тиофосфатными и фосфодиэфирными межнуклеозидными связями (например, антисмысловые олигонуклеотиды имеют «смешанные основные цепи»).

В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеотидные основания 7860-7906 являются мишенью для следующих номеров ISIS: 655135-655144.

В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеотидные основания 7860-7906 являются мишенью для следующих SEQ ID №: 445-454.

В некоторых вариантах реализации изобретения, антисмысловые олигонуклеотиды,

нацеленные на нуклеотидные основания 7860-7906 достигают по меньшей мере 60%, по меньшей мере 61%, по меньшей мере 62%, по меньшей мере 63%, по меньшей мере 64%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 66%, по меньшей мере 67%, по меньшей мере 68%, по меньшей мере 69%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 71%, по меньшей мере 72%, по меньшей мере 73%, по меньшей мере 74%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 76%, по меньшей мере 77%, по меньшей мере 78%, по меньшей мере 79%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 81%, по меньшей мере 82%, по меньшей мере 83%, по меньшей мере 84%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%. по меньшей мере 88%, или по меньшей мере 89% снижения уровней общей мРНК и/или белка C9ORF72 in vitro и/или in vivo.

13. Нуклеиновые основания 7907-7944 SEQ ID №: 2

В некоторых вариантах реализации изобретения, антисмысловые олигонуклеотиды сконструированы для нацеливания на нуклеиновые основания 7907-7944 SEQ ID №: 2 (комплементарная последовательность из базы данных GENBANK № доступа. NT_008413.18, усеченные от нуклеозидов 27535000 до 27565000). В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеотидные основания 7907-7944 представляют собой участок «горячей точки». В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеотидные основания 7907-7944 представляют собой мишени для антисмысловых олигонуклеотидов. В некоторых вариантах реализации изобретения, антисмысловые олигонуклеотиды имеют 20 нуклеиновых оснований в длину. В некоторых вариантах реализации изобретения, антисмысловые олигонуклеотиды представляют собой гэпмеры. В некоторых вариантах реализации изобретения, гэпмеры представляют собой 5-10-5 MOE гэпмеры. В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеозиды антисмысловых олигонуклеотидов связаны тиофосфатными межнуклеозидными связями. В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеозиды антисмысловых олигонуклеотидов связаны фосфодиэфирными межнуклеозидными связями. В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеозиды антисмысловых олигонуклеотидов связаны тиофосфатными и фосфодиэфирными межнуклеозидными связями (например, антисмысловые олигонуклеотиды имеют «смешанные основные цепи»).

В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеотидные основания 7907-7944 являются мишенью для следующих номеров ISIS: 655150-655156.

В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеотидные основания 7907-7944 являются мишенью для следующих SEQ ID №: 460-467.

В некоторых вариантах реализации изобретения, антисмысловые олигонуклеотиды, нацеленные на нуклеотидные основания 7907-7944 достигают по меньшей мере 52%, по меньшей мере 53%, по меньшей мере 54%, по меньшей мере 55%, по меньшей мере 56%, по меньшей мере 57%, по меньшей мере 58%, по меньшей мере 59%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 61%, по меньшей мере 62%, по меньшей мере 63%, по меньшей мере 64%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 66%,по меньшей мере 67%, по меньшей мере 68%, по меньшей мере 69%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 71%, по меньшей мере 72%, по меньшей мере 73%, по меньшей мере 74%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 76%, по меньшей мере 77%, по меньшей мере 78%, по меньшей мере 79%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 81%, по меньшей мере 82%, по меньшей мере 83%, по меньшей мере 84%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 91% снижения уровней общей мРНК и/или белка C9ORF72 in vitro и/или in vivo.

14. Нуклеиновые основания 7989-8038 SEQ ID №: 2

В некоторых вариантах реализации изобретения, антисмысловые олигонуклеотиды сконструированы для нацеливания на нуклеиновые основания 7989-8038 SEQ ID №: 2 (комплементарная последовательность из базы данных GENBANK № доступа. NT_008413.18, усеченные от нуклеозидов 27535000 до 27565000). В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеотидные основания 7989-8038 представляют собой участок «горячей точки». В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеотидные основания 7989-8038 представляют собой мишени для антисмысловых олигонуклеотидов. В некоторых вариантах реализации изобретения, антисмысловые олигонуклеотиды имеют 20 нуклеиновых оснований в длину. В некоторых вариантах реализации изобретения, антисмысловые олигонуклеотиды представляют собой гэпмеры. В некоторых вариантах реализации изобретения, гэпмеры представляют собой 5-10-5 MOE гэпмеры. В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеозиды антисмысловых олигонуклеотидов связаны тиофосфатными межнуклеозидными связями. В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеозиды антисмысловых олигонуклеотидов связаны фосфодиэфирными межнуклеозидными связями. В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеозиды антисмысловых олигонуклеотидов связаны тиофосфатными и фосфодиэфирными межнуклеозидными связями (например, антисмысловые олигонуклеотиды имеют «смешанные основные цепи»).

В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеотидные основания 7989-8038 являются мишенью для следующих номеров ISIS: 619411, 619412, 619420, 625183, 627833, и 655173-655180.

В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеотидные основания 7989-8038 являются мишенью для следующих SEQ ID №: 20, 51, 53, и 484-493.

В некоторых вариантах реализации изобретения, антисмысловые олигонуклеотиды, нацеленные на нуклеотидные основания 7989-8038 достигают по меньшей мере 21%, по меньшей мере 22%, по меньшей мере 23%, по меньшей мере 24%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 26%, по меньшей мере 27%, по меньшей мере 28%, по меньшей мере 29%. по меньшей мере 30%, по меньшей мере 31%, по меньшей мере 32%, по меньшей мере 33%, по меньшей мере 34%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 36%, по меньшей мере 37%, по меньшей мере 38%, по меньшей мере 39%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 41%, по меньшей мере 42%, по меньшей мере 43%, по меньшей мере 44%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 46%, по меньшей мере 47%, по меньшей мере 48%, по меньшей мере 49%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 51%, по меньшей мере 52%, по меньшей мере 53%, по меньшей мере 54%, по меньшей мере 55%, по меньшей мере 56%, по меньшей мере 57%, по меньшей мере 58%, по меньшей мере 59%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 61%, по меньшей мере 62%, по меньшей мере 63%, по меньшей мере 64%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 66%,по меньшей мере 67%, по меньшей мере 68%, по меньшей мере 69%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 71%, по меньшей мере 72%, по меньшей мере 73%, по меньшей мере 74%, по меньшей мере 75%, или по меньшей мере 76% снижения уровней общей мРНК и/или белка C9ORF72 in vitro и/или in vivo.

В некоторых вариантах реализации изобретения, антисмысловые олигонуклеотиды, нацеленные на нуклеотидные основания 7989-8038 достигают по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или по меньшей мере 100% снижения уровней варианта мРНК патогенного связанного C9ORF72 in vitro и/или in vivo.

15. Нуклеиновые основания 8020-8135 SEQ ID №: 2

В некоторых вариантах реализации изобретения, антисмысловые олигонуклеотиды сконструированы для нацеливания на нуклеиновые основания 8020-8135 SEQ ID №: 2 (комплементарная последовательность из базы данных GENBANK № доступа. NT_008413.18, усеченные от нуклеозидов 27535000 до 27565000). В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеотидные основания 8020-8135 представляют собой участок «горячей точки». В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеотидные основания 8020-8135 представляют собой мишени для антисмысловых олигонуклеотидов. В некоторых вариантах реализации изобретения, антисмысловые олигонуклеотиды имеют 20 нуклеиновых оснований в длину. В некоторых вариантах реализации изобретения, антисмысловые олигонуклеотиды представляют собой гэпмеры. В некоторых вариантах реализации изобретения, гэпмеры представляют собой 5-10-5 MOE гэпмеры. В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеозиды антисмысловых олигонуклеотидов связаны тиофосфатными межнуклеозидными связями. В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеозиды антисмысловых олигонуклеотидов связаны фосфодиэфирными межнуклеозидными связями. В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеозиды антисмысловых олигонуклеотидов связаны тиофосфатными и фосфодиэфирными межнуклеозидными связями (например, антисмысловые олигонуклеотиды имеют «смешанные основные цепи»).

В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеотидные основания 8020-8135 являются мишенью для следующих номеров ISIS: 619413, 619414, 625255, 627834, 655181-655208.

В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеотидные основания 8020-8135 являются мишенью для следующих SEQ ID №: 135, 136, 494-511, и 517-528.

В некоторых вариантах реализации изобретения, антисмысловые олигонуклеотиды, нацеленные на нуклеотидные основания 8020-8135 достигают по меньшей мере 7%, по меньшей мере 8%, по меньшей мере 9%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 11%, по меньшей мере 12%, по меньшей мере 13%, по меньшей мере 14%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 16%, по меньшей мере 17%, по меньшей мере 18%, по меньшей мере 19%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 21%, по меньшей мере 22%, по меньшей мере 23%. по меньшей мере 24%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 26%, по меньшей мере 27%, по меньшей мере 28%, по меньшей мере 29%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 31%, по меньшей мере 32%, по меньшей мере 33%, по меньшей мере 34%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 36%, по меньшей мере 37%, по меньшей мере 38%, по меньшей мере 39%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 41%, по меньшей мере 42%, по меньшей мере 43%, по меньшей мере 44%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 46%, по меньшей мере 47%, по меньшей мере 48%, по меньшей мере 49%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 51%, по меньшей мере 52%, по меньшей мере 53%, или по меньшей мере 54% снижения уровней общей мРНК и/или белка C9ORF72 in vitro и/или in vivo.

В некоторых вариантах реализации изобретения, антисмысловые олигонуклеотиды, нацеленные на нуклеотидные основания 8020-8135 достигают по меньшей мере 61%, по меньшей мере 62%, по меньшей мере 63%, по меньшей мере 64%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 66%, по меньшей мере 67%, по меньшей мере 68%, по меньшей мере 69%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 71%, по меньшей мере 72%, по меньшей мере 73%, по меньшей мере 74%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 76%, по меньшей мере 77%, по меньшей мере 78%, по меньшей мере 79%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 81%, по меньшей мере 82%, по меньшей мере 83%, по меньшей

мере 84%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или по меньшей мере 100% снижения уровней варианта мРНК патогенного связанного C9ORF72 in vitro и/или in vivo.

16. Нуклеиновые основания 8136-8161 SEQ ID №: 2

В некоторых вариантах реализации изобретения, антисмысловые олигонуклеотиды сконструированы для нацеливания на нуклеиновые основания 8136-8161 SEQ ID №: 2 (комплементарная последовательность из базы данных GENBANK № доступа. NT_008413.18, усеченные от нуклеозидов 27535000 до 27565000). В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеотидные основания 8136-8161 представляют собой участок «горячей точки». В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеотидные основания 8136-8161 представляют собой мишени для антисмысловых олигонуклеотидов. В некоторых вариантах реализации изобретения, антисмысловые олигонуклеотиды имеют 20 нуклеиновых оснований в длину. В некоторых вариантах реализации изобретения, антисмысловые олигонуклеотиды представляют собой гэпмеры. В некоторых вариантах реализации изобретения, гэпмеры представляют собой 5-10-5 MOE гэпмеры. В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеозиды антисмысловых олигонуклеотидов связаны тиофосфатными межнуклеозидными связями. В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеозиды антисмысловых олигонуклеотидов связаны фосфодиэфирными межнуклеозидными связями. В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеозиды антисмысловых олигонуклеотидов связаны тиофосфатными и фосфодиэфирными межнуклеозидными связями (например, антисмысловые олигонуклеотиды имеют «смешанные основные цепи»).

В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеотидные основания 8136-8161 являются мишенью для следующих номеров ISIS: 655215-655217.

В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеотидные основания 8136-8161 являются мишенью для следующих SEQ ID №: 535-537.

В некоторых вариантах реализации изобретения, антисмысловые олигонуклеотиды, нацеленные на нуклеотидные основания 8136-8161 достигают по меньшей мере 32%, по меньшей мере 33%, по меньшей мере 34%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 36%, по меньшей мере 37%, по меньшей мере 38%, по меньшей мере 39%, по меньшей мере 40%, или по меньшей мере 41% снижения уровней общей мРНК и/или белка C9ORF72 in vitro и/или in vivo.

В некоторых вариантах реализации изобретения, антисмысловые олигонуклеотиды, нацеленные на нуклеотидные основания 8136-8161 достигают по меньшей мере 91%, меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, или по меньшей мере 95% снижения уровней варианта мРНК патогенного связанного C9ORF72 in vitro и/или in vivo.

17. Нуклеиновые основания 8174-8211 SEQ ID №: 2

В некоторых вариантах реализации изобретения, антисмысловые олигонуклеотиды сконструированы для нацеливания на нуклеиновые основания 8174-8211 SEQ ID №: 2 (комплементарная последовательность из базы данных GENBANK № доступа. NT_008413.18, усеченные от нуклеозидов 27535000 до 27565000). В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеотидные основания 8174-8211 представляют собой участок «горячей точки». В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеотидные основания 8174-8211 представляют собой мишени для антисмысловых олигонуклеотидов.

В некоторых вариантах реализации изобретения, антисмысловые олигонуклеотиды имеют 20 нуклеиновых оснований в длину. В некоторых вариантах реализации изобретения, антисмысловые олигонуклеотиды представляют собой гэпмеры. В некоторых вариантах реализации изобретения, гэпмеры представляют собой 5-10-5 MOE гэпмеры. В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеозиды антисмысловых олигонуклеотидов связаны тиофосфатными межнуклеозидными связями. В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеозиды антисмысловых олигонуклеотидов связаны фосфодиэфирными межнуклеозидными связями. В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеозиды антисмысловых олигонуклеотидов связаны тиофосфатными и фосфодиэфирными межнуклеозидными связями (например, антисмысловые олигонуклеотиды имеют «смешанные основные цепи»).

В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеотидные основания 8174-8211 являются мишенью для следующих номеров ISIS: 655228-655234.

В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеотидные основания 8174-8211 являются мишенью для следующих SEQ ID №: 548-554.

В некоторых вариантах реализации изобретения, антисмысловые олигонуклеотиды, нацеленные на нуклеотидные основания 8174-8211 достигают по меньшей мере 25%, по меньшей мере 26%, по меньшей мере 27%, по меньшей мере 28%, по меньшей мере 29%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 31%, по меньшей мере 32%, по меньшей мере 33%, по меньшей мере 34%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 36%, по меньшей мере 37%, по меньшей мере 38%, по меньшей мере 39%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 41%, по меньшей мере 42%, по меньшей мере 43%, по меньшей мере 44%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 46%, по меньшей мере 47%, по меньшей мере 48%, по меньшей мере 49%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 51%, по меньшей мере 52%, по меньшей мере 53%, по меньшей мере 54%, по меньшей мере 55%, по меньшей мере 56%, по меньшей мере 57%, по меньшей мере 58%, по меньшей мере 59%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 61%, по меньшей мере 62%, или по меньшей мере 63% снижения уровней общей мРНК и/или белка C9ORF72 in vitro и/или in vivo.

В некоторых вариантах реализации изобретения, антисмысловые олигонуклеотиды, нацеленные на нуклеотидные основания 8174-8211 достигают по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или по меньшей мере 100% снижения уровней варианта мРНК патогенного связанного C9ORF72 in vitro и/или in vivo.

18. Нуклеиновые основания 8213-8325 SEQ ID №: 2

В некоторых вариантах реализации изобретения, антисмысловые олигонуклеотиды сконструированы для нацеливания на нуклеиновые основания 8213-8325 SEQ ID №: 2 (комплементарная последовательность из базы данных GENBANK № доступа. NT_008413.18, усеченные от нуклеозидов 27535000 до 27565000). В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеотидные основания 8213-8325 представляют собой участок «горячей точки». В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеотидные основания 8213-8325 представляют собой мишени для антисмысловых олигонуклеотидов. В некоторых вариантах реализации изобретения, антисмысловые олигонуклеотиды имеют 20 нуклеиновых оснований в длину. В некоторых вариантах реализации изобретения, антисмысловые олигонуклеотиды представляют собой гэпмеры. В некоторых вариантах реализации изобретения, гэпмеры представляют собой 5-10-5 MOE гэпмеры. В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеозиды

антисмысловых олигонуклеотидов связаны тиофосфатными межнуклеозидными связями. В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеозиды антисмысловых олигонуклеотидов связаны фосфодиэфирными межнуклеозидными связями. В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеозиды антисмысловых олигонуклеотидов связаны тиофосфатными и фосфодиэфирными межнуклеозидными связями (например, антисмысловые олигонуклеотиды имеют «смешанные основные цепи»).

В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеотидные основания 8213-8325 являются мишенью для следующих номеров ISIS: 655235-655270.

В некоторых вариантах реализации изобретения, нуклеотидные основания 8213-8325 являются мишенью для следующих SEQ ID №: 555-590.

В некоторых вариантах реализации изобретения, антисмысловые олигонуклеотиды, нацеленные на нуклеотидные основания 8213-8325 достигают по меньшей мере 1%, по меньшей мере 2%, по меньшей мере 3%, по меньшей мере 4%, по меньшей мере 5%, по меньшей мере 6%, меньшей мере 7%, по меньшей мере 8%, по меньшей мере 9%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 11%, по меньшей мере 12%, по меньшей мере 13%, по меньшей мере 14%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 16%, по меньшей мере 17%, по меньшей мере 18%, по меньшей мере 19%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 21%, по меньшей мере 22%, по меньшей мере 23%, по меньшей мере 24%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 26%, по меньшей мере 27%, по меньшей мере 28%, по меньшей мере 29%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 31%, по меньшей мере 32%, по меньшей мере 33%, по меньшей мере 34%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 36%, по меньшей мере 37%, по меньшей мере 38%, по меньшей мере 39%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 41%, по меньшей мере 42%, по меньшей мере 43%, по меньшей мере 44%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 46%, по меньшей мере 47%, по меньшей мере 48%, по меньшей мере 49%, по меньшей мере 50%, или по меньшей мере 51% снижения уровней общей мРНК и/или белка C9ORF72 in vitro и/или in vivo.

В некоторых вариантах реализации изобретения, антисмысловые олигонуклеотиды, нацеленные на нуклеотидные основания 8213-8325 достигают по меньшей мере 45%, по меньшей мере 46%, по меньшей мере 47%, по меньшей мере 48%, по меньшей мере 49%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 51%, по меньшей мере 52%, по меньшей мере 53%, по меньшей мере 54%, по меньшей мере 55%, по меньшей мере 56%, по меньшей мере 57%, по меньшей мере 58%, по меньшей мере 59%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 61%, по меньшей мере 62%, по меньшей мере 63%, по меньшей мере 64%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 66%, по меньшей мере 67%, по меньшей мере 68%, по меньшей мере 69%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 71%, по меньшей мере 72%, по меньшей мере 73%, по меньшей мере 74%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 76%, по меньшей мере 77%, по меньшей мере 78%, по меньшей мере 79%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 81%, по меньшей мере 82%, по меньшей мере 83%, по меньшей мере 84%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 86%, по меньшей мере 87%, по меньшей мере 88%, по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91 %, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, или по меньшей мере 98% снижения уровней варианта мРНК патогенного связанного C9ORF72 in vitro и/или in vivo.

ПРИМЕРЫ

Не ограничивающие раскрытие и включенные путем ссылки

В то время как определенные соединения, композиции и способы, описанные в данном документе, были описаны со спецификой в соответствии с определенными вариантами

реализации, следующие примеры служат только в качестве иллюстраций соединений, описанных в данном документе, и не подразумевают ограничение указанных объектов. Каждая из ссылок, перечисленных в настоящей заявке, включена в данный документ в полном объеме посредством ссылки.

Пример 1. Антисмысловое ингибирование варианта мРНК C9ORF72 человека в клетках HepG2 с помощью MOE гэпмеров

Антисмысловые олигонуклеотиды, нацеливающиеся C9ORF72 на нуклеиновую кислоту, были сконструированы и протестированы на их воздействие на мРНК C9ORF72 in vitro. ISIS 576816, ранее испытанная в заявке США №61/714,132, поданной 15 октября 2012 г., была использована в качестве эталона олигонуклеотида. ISIS 576816 представляет собой 5-10-5 MOE гэпмер с тиофосфатными связями по всей длине. Культивированные до плотности 20000 клеток на лунку клетки HepG2 трансфецировали с применением электропорации с помощью антисмыслового олигонуклеотида в концентрации 4000 нМ. По прошествии периода обработки в течение приблизительно 24 часов, РНК выделили из клеток и измерили уровни мРНК C9ORF72 методом количественной ПЦР в режиме реального времени. Был использован набор RTS3905 праймеров-зондов человека (прямая последовательность праймера GGGTCTAGCAAGAGCAGGTG, обозначенная в данном документе как SEQ ID №: 13; обратная последовательность праймера GTCTTGGCAACAGCTGGAGAT, обозначенная в данном документе как SEQ ID №: 14; последовательность зонда TGATGTCGACTCTTTGCCCACCGC, обозначенная в данном документе как SEQ ID №: 15 - набор праймеров-зондов TAQ-человека). RTS3905 обнаруживает вариант мРНК (например, NM_001256054.1), произведенный из варианта пре-мРНК, содержащей гексануклеотидный повтор. Вариант мРНК, произведенный из варианта пре-мРНК, содержащего гексануклеотидный повтор, обозначен в данном документе «вариант мРНК связанной с патогенным C9ORF72». Пре-мРНК содержит гексануклеотидный повтор, когда транскрипция пре-мРНК начинается в участке с начала сайта экзона 1A до начала сайта экзона 1 B (обычно нуклеотиды 1107 до 1520 из геномной последовательности: SEQ ID №: 2, комплементарные последовательности с № доступа в базе данных. GENBANK. NT_008413.18, усеченные от нуклеозидов 27535000 до 27565000. Таким образом, олигонуклеотиды были сконструированы в этой области для селективного нацеливания на вариант пре-мРНК, содержащей гексануклеотидный повтор. RTS3905 измеряет продукт мРНК (т.е. вариант мРНК связанной с патогенным C9ORF72) варианта пре-мРНК, содержащего гексануклеотидный повтор, и, следовательно, измеряет уменьшение варианта пре-мРНК, содержащего гексануклеотидный повтор. Уровни варианта мРНК патогенного связанного C9ORF72 были нормированы по суммарному содержанию РНК в клетке, измеренному с помощью RIBOGREEN®. Результаты представлены в виде процента ингибирования C9ORF72 по сравнению с необработанными контрольными клетками. Олигонуклеотид, отмеченный звездочкой (*), нацеливается на участок ампликона набора праймеров-зондов. Дополнительные анализы могут быть использованы для измерения активности и эффективность этих олигонуклеотидов.

Химерные антисмысловые олигонуклеотиды в Таблицах ниже, были разработаны как 5-10-5 MOE гэпмеры. Данные гэпмеры составлены из 20 нуклеозидов в длину, причем центральный гэп-сегмент содержит десять 2'-дезоксирибонуклеотидов и фланкирован сегментами-крыльями как на 5'-конце так и на 3'-конце, каждый включает сегмент по 5 нуклеозидов. Каждый нуклеозид на сегменте-крыле 5' и каждый нуклеозид на сегменте-крыле 3' содержит группу 2'-MOE. Все цитозиновые остатки на всем

протяжении каждого олигонуклеотида являются 5-метилцитозинами. Межнуклеозидные связи гэпмеров являются смешанными тиофосфатными и фосфодиэфирными связями. Межнуклеозидные связи каждого гэпмера представлены в столбце Связи, где 'o' обозначает фосфодиэфирную связь и 's' обозначает тиофосфатную связь.

«Сайт инициации» указывает на самый крайний 5'-нуклеозид на который нацелен гэпмер в последовательности гена человека. «Сайт терминации» указывает на самый крайний 3'-нуклеозид на который нацелен гэпмер в последовательности гена человека. Каждый антисмысловой олигонуклеотид, перечисленный в таблице ниже, является нацеленным либо на последовательность мРНК C9ORF72 человека, обозначенную в данном документе как SEQ ID №: 1 (№ доступа в базе данных GENBANK. NM_001256054.1), или геномную последовательность C9ORF72 человека, обозначенную в данном документе как SEQ ID №: 2 (комплементарная последовательность из базы данных GENBANK № доступа NT_008413.18, усеченная от нуклеозидов 27535000 до 27565000), или оба. Сокращение «н/д» указывает на то, что данный антисмысловой олигонуклеотид не нацелен на эту конкретную последовательность гена.

Таблица 6

Процент ингибирования варианта мРНК патогенного связанного C9ORF72 по сравнению с контролем PBS по антисмысловым олигонуклеотидам, нацеленным на SEQ ID №: 1 и 2

ISIS №	SEQ ID №: 1 Сайт инициации	SEQ ID №: 2 Сайт инициации	Последовательность	Связь	% ингибирования	SEQ ID №
576816	310	7990	GCCTTACTCTAGGACCAAGA	sssssssssssssssss	40	20
619060	10	1146	CTTTCCTAGCGGGACACCGT	soooossssssssssoss	34	21
619111	100	1236	AAAAGAGAAGCAACCGGGCA	soooossssssssssoss	34	22
619112	101	1237	CAAAAGAGAAGCAACCGGGC	soooossssssssssoss	38	23
619113	102	1238	CCAAAAGAGAAGCAACCGGG	soooossssssssssoss	44	24
619114	103	1239	CCCAAAAGAGAAGCAACCGG	soooossssssssssoss	100	25
619061	11	1147	TCTTTCCTAGCGGGACACCG	soooossssssssssoss	100	26
619062	12	1148	CTCTTTCCTAGCGGGACACC	soooossssssssssoss	20	27
619063	13	1149	TCTCTTTCCTAGCGGGACAC	soooossssssssssoss	14	28
619064	14	1150	CTCTCTTTCCTAGCGGGACA	soooossssssssssoss	9	29
619065	15	1151	CCTCTCTTTCCTAGCGGGAC	soooossssssssssoss	12	30
619066	16	1152	ACCTCTCTTTCCTAGCGGGA	soooossssssssssoss	0	31
619410*	160	7840	ATCCAAATGCTCCGGAGATA	soooossssssssssoss	96	32
619067	17	1153	CACCTCTCTTTCCTAGCGGG	soooossssssssssoss	0	33
619068	18	1154	GCACCTCTCTTTCCTAGCGG	soooossssssssssoss	24	34

619069	19	1155	CGCACCTCTCTTTCCTAG CG	soooossssssssso oss	39	35
619052	2	1138	GCGGGACACCGTAGGTTA CG	soooossssssssso oss	30	36
619070	20	1156	ACGCACCTCTCTTTCCTA GC	soooossssssssso oss	14	37
619071	21	1157	GACGCACCTCTCTTTCCT AG	soooossssssssso oss	7	38
619072	22	1158	TGACGCACCTCTCTTTCCT A	soooossssssssso oss	50	39
619073	23	1159	TTGACGCACCTCTCTTTCC T	soooossssssssso oss	0	40
619074	24	1160	TTTGACGCACCTCTCTTTC C	soooossssssssso oss	55	41
619075	25	1161	GTTTGACGCACCTCTCTTT C	soooossssssssso oss	12	42
619076	26	1162	TGTTTGACGCACCTCTCTT T	soooossssssssso oss	65	43
619077	27	1163	CTGTTTGACGCACCTCTC TT	soooossssssssso oss	28	44
619078	28	1164	GCTGTTTGACGCACCTCT CT	soooossssssssso oss	18	45
619079	29	1165	CGCTGTTTGACGCACCTC TC	soooossssssssso oss	14	46
619053	3	1139	AGCGGGACACCGTAGGTT AC	soooossssssssso oss	23	47
619080	30	1166	TCGCTGTTTGACGCACCT CT	soooossssssssso oss	100	48
619081	31	1167	GTCGCTGTTTGACGCACC TC	soooossssssssso oss	23	49
619082	32	1168	TGTCGCTGTTTGACGCAC CT	soooossssssssso oss	0	50
619411	324	8004	TGGAGCCCAAATGTGCCT TA	soooossssssssso oss	99	51
619083	33	1169	TTGTCGCTGTTTGACGCA CC	soooossssssssso oss	36	52
619412	332	8012	TCTGTCTTTGGAGCCCAA AT	soooossssssssso oss	100	53
619084	34	1170	CTTGTCGCTGTTTGACGC AC	soooossssssssso oss	28	54
619085	35	1171	ACTTGTCGCTGTTTGACG CA	soooossssssssso oss	55	55
619086	36	1172	AACTTGTCGCTGTTTGAC GC	soooossssssssso oss	29	56
619087	37	1173	GAACTTGTCGCTGTTTGA CG	soooossssssssso oss	21	57
619088	38	1174	GGAACTTGTCGCTGTTTG AC	soooossssssssso oss	100	58
619089	39	1175	CGGAACTTGTCGCTGTTT GA	soooossssssssso oss	67	59
619054	4	1140	TAGCGGGACACCGTAGGT TA	soooossssssssso oss	59	60

619090	40	1176	GCGGAACTTGTCGCTGTTTG	soooossssssssssooss	8	61
619091	41	1177	GGCGGAACTTGTCGCTGTTT	soooossssssssssooss	38	62
619092	42	1178	GGGCGGAACTTGTCGCTGTT	soooossssssssssooss	16	63
619093	43	1179	TGGGCGGAACTTGTCGCTGT	soooossssssssssooss	22	64
619094	44	1180	GTGGGCGGAACTTGTCGCTG	soooossssssssssooss	24	65
619095	45	1181	CGTGGGCGGAACTTGTCGCT	soooossssssssssooss	100	66
619055	5	1141	CTAGCGGGACACCGTAGGTT	soooossssssssssooss	100	67
619056	6	1142	CCTAGCGGGACACCGTAGGT	soooossssssssssooss	11	68
619057	7	1143	TCCTAGCGGGACACCGTAGG	soooossssssssssooss	22	69
619096	75	1211	GACGGCTGACACACCAAGCG	soooossssssssssooss	100	70
619097	76	1212	GGACGGCTGACACACCAAGC	soooossssssssssooss	88	71
619098	77	1213	GGGACGGCTGACACACCAAG	soooossssssssssooss	29	72
619099	78	1214	AGGGACGGCTGACACACCAA	soooossssssssssooss	83	73
619100	79	1215	CAGGGACGGCTGACACACCA	soooossssssssssooss	23	74
619058	8	1144	TTCCTAGCGGGACACCGTAG	soooossssssssssooss	32	75
619101	80	1216	GCAGGGACGGCTGACACACC	soooossssssssssooss	18	76
619102	81	1217	AGCAGGGACGGCTGACACAC	soooossssssssssooss	39	77
619103	82	1218	CAGCAGGGACGGCTGACACA	soooossssssssssooss	39	78
619104	83	1219	GCAGCAGGGACGGCTGACAC	soooossssssssssooss	22	79
619105	84	1220	GGCAGCAGGGACGGCTGACA	soooossssssssssooss	43	80
619059	9	1145	TTTCCTAGCGGGACACCGTA	soooossssssssssooss	4	81
619106	95	1231	AGAAGCAACCGGGCAGCAGG	soooossssssssssooss	54	82
619107	96	1232	GAGAAGCAACCGGGCAGCAG	soooossssssssssooss	100	83
619108	97	1233	AGAGAAGCAACCGGGCAGCA	soooossssssssssooss	32	84
619109	98	1234	AAGAGAAGCAACCGGGCAGC	soooossssssssssooss	30	85
619110	99	1235	AAAGAGAAGCAACCGGGCAG	soooossssssssssooss	44	86

619042	н/д	1111	GTTTTCTATGTGCGATGACG	soooosssssssssooss	6	87
619043	н/д	1112	TGTTTTCTATGTGCGATGAC	soooosssssssssooss	45	88
619044	н/д	1113	CTGTTTTCTATGTGCGATGA	soooosssssssssooss	23	89
619045	н/д	1114	TCTGTTTTCTATGTGCGATG	soooosssssssssooss	10	90
619046	н/д	1115	GTCTGTTTTCTATGTGCGAT	soooosssssssssooss	11	91
619047	н/д	1116	TGTCTGTTTTCTATGTGCGA	soooosssssssssooss	28	92
619048	н/д	1117	CTGTCTGTTTTCTATGTGCG	soooosssssssssooss	34	93
619049	н/д	1118	TCTGTCTGTTTTCTATGTGC	soooosssssssssooss	72	94
619050	н/д	1119	GTCTGTCTGTTTTCTATGTG	soooosssssssssooss	37	95
619051	н/д	1120	CGTCTGTCTGTTTTCTATGT	soooosssssssssooss	1	96
619253	н/д	1406	TACAGGCTGCGGTTGTTTCC	soooosssssssssooss	100	97
619293	н/д	1446	CCCGGCCCCTAGCGCGCGAC	soooosssssssssooss	98	98

Пример 2: Антисмысловое ингибирование варианта мРНК C9ORF72 человека в клетках HepG2 с помощью MOE гэпмеров

Антисмысловые олигонуклеотиды, нацеливающиеся C9ORF72 на нуклеиновую кислоту, были сконструированы и протестированы на их воздействие на мРНК C9ORF72 in vitro. ISIS 576816, ранее испытанная в заявке США №61/714,132, поданной 15 октября 2012 г., была использована в качестве эталона олигонуклеотида. Антисмысловые олигонуклеотиды испытывали в сериях экспериментов, которые имели сходные культуральные условия. Результаты каждого эксперимента представлены в отдельных таблицах, показанных ниже. Культивированные до плотности 20000 клеток на лунку клетки HepG2 трансфецировали с применением электропорации с помощью антисмыслового олигонуклеотида в концентрации 1000 нМ. По прошествии периода обработки в течение приблизительно 24 часов, РНК выделили из клеток и измерили уровни мРНК C9ORF72 методом количественной ПЦР в режиме реального времени. Набор RTS3905 праймеров-зондов человека был использован для измерения варианта мРНК патогенного связанного C9ORF72, который представляет собой продукт пре-мРНК, содержащей гексануклеотидный повтор. Уровни варианта мРНК патогенного связанного C9ORF72 были нормированы по суммарному содержанию РНК в клетке, измеренному с помощью RIBOGREEN®. Результаты представлены в виде процента ингибирования C9ORF72 по сравнению с необработанными контрольными клетками. Олигонуклеотид, отмеченный звездочкой (*), нацеливается на участок праймера-зонда набора. Дополнительные анализы могут быть использованы для измерения активности и эффективность этих олигонуклеотидов. Сокращение «н.о.» указывает на то, что не было сигнала чтения в пробе для конкретных олигонуклеотидов.

Химерные антисмысловые олигонуклеотиды в Таблицах ниже, были разработаны как 5-10-5 MOE гэпмеры. Данные гэпмеры составлены из 20 нуклеозидов в длину, причем центральный гэп-сегмент содержит десять 2'-дезоксирибонуклеотидов и фланкирован сегментами-крыльями как на 5'-конце так и на 3'-конце, каждый включает сегмент по 5 нуклеозидов. Каждый нуклеозид на сегменте-крыле 5' и каждый нуклеозид на сегменте-крыле 3' содержит группу 2'-MOE. Все цитозиновые остатки на всем

протяжении каждого олигонуклеотида являются 5-метилцитозинами. Межнуклеозидные связи гэпмеров являются смешанными тиофосфатными и фосфодиэфирными связями. Межнуклеозидные связи каждого гэпмера представлены в столбце Связи, где 'o' обозначает фосфодиэфирную связь и 's' обозначает тиофосфатную связь.

«Сайт инициации» указывает на самый крайний 5'-нуклеозид на который нацелен гэпмер в последовательности гена человека. «Сайт терминации» указывает на самый крайний 3'-нуклеозид на который нацелен гэпмер в последовательности гена человека. Гэпмеры в Таблице ниже также нацеливаются на любую последовательность мРНК C9ORF72 человека, обозначенную в данном документе как SEQ ID №: 1 (№ доступа в базе данных GENBANK, NM_001256054.1), или геномную последовательность C9ORF72 человека, обозначенную в данном документе как SEQ ID №: 2 (комплементарная последовательность из базы данных GENBANK № доступа, NT_008413.18, усеченная от нуклеозидов 27535000 до 27565000), или оба. Некоторые гэпмеры Таблицы 10 нацелены на последовательность с № доступа в базе данных GENBANK, NM_145005.5 (включены в данный документ как SEQ ID №: 3), № доступа в базе данных GENBANK, DB079375.1 (включены в данный документ как SEQ ID №: 4), или № доступа в базе данных GENBANK, BU194591.1 (включены в данный документ как SEQ ID №: 5). Сокращение «н/д» указывает на то, что данный антисмысловой олигонуклеотид не нацелен на эту конкретную последовательность гена.

Таблица 7

Процент ингибирования варианта мРНК патогенного связанного C9ORF72 по сравнению с контролем PBS по антисмысловым олигонуклеотидам, нацеленным на SEQ ID №: 1 и 2

ISIS №	SEQ ID №: 1 Сайт инициации	SEQ ID №: 2 Сайт инициации	Последовательность	Связь	% ингибирования	SEQ ID №
576816	310	7990	GCCTTACTCTAGGACCAAGA	sssssssssssssssssss	70	20
619115	104	1240	CCCCAAAAGAGAAGCAACCG	soooosssssssssssooss	10	99
619116	105	1241	CCCCCAAAAGAGAAGCAACC	soooosssssssssssooss	19	100
619117	106	1242	GCCCCCAAAAGAGAAGCAAC	soooosssssssssssooss	0	101
619118*	107	1243	CGCCCCCAAAAGAGAAGCAA	soooosssssssssssooss	17	102
619119*	108	1244	CCGCCCCCAAAAGAGAAGCA	soooosssssssssssooss	14	103
619120*	109	1245	CCCGCCCCCAAAAGAGAAGC	soooosssssssssssooss	4	104
619121*	110	1246	CCCCGCCCCCAAAAGAGAAG	soooosssssssssssooss	19	105
619122*	111	1247	ACCCCGCCCCCAAAAGAGAA	soooosssssssssssooss	47	106
619123*	112	1248	GACCCCGCCCCCAAAAGAGA	soooosssssssssssooss	11	107
619124*	113	1249	AGACCCCGCCCCCAAAAGAG	soooosssssssssssooss	16	108
619125*	114	1250	TAGACCCCGCCCCCAAAAGA	soooosssssssssssooss	15	109
619126*	115	1251	CTAGACCCCGCCCCCAAAAG	soooosssssssssssooss	43	110
619127*	116	1252	GCTAGACCCCGCCCCCAAAA	soooosssssssssssooss	67	111
619128*	117	1253	TGCTAGACCCCGCCCCCAAA	soooosssssssssssooss	85	112
619129*	118	1254	TTGCTAGACCCCGCCCCCAA	soooosssssssssssooss	41	113
619130*	119	1255	CTTGCTAGACCCCGCCCCCA	soooosssssssssssooss	62	114
619131*	120	1256	TCTTGCTAGACCCCGCCCCC	soooosssssssssssooss	95	115
619132*	121	1257	CTCTTGCTAGACCCCGCCCC	soooosssssssssssooss	81	116
619133*	122	1258	GCTCTTGCTAGACCCCGCCC	soooosssssssssssooss	90	117
619134*	123	1259	TGCTCTTGCTAGACCCCGCC	soooosssssssssssooss	85	118
619135*	124	1260	CTGCTCTTGCTAGACCCCGC	soooosssssssssssooss	81	119
619136*	125	1261	CCTGCTCTTGCTAGACCCCG	soooosssssssssssooss	78	120
619137*	126	1262	ACCTGCTCTTGCTAGACCCC	soooosssssssssssooss	85	121
619138*	127	1263	CACCTGCTCTTGCTAGACCC	soooosssssssssssooss	81	122
619139*	128	1264	ACACCTGCTCTTGCTAGACC	soooosssssssssssooss	77	123
619140*	129	1265	CACACCTGCTCTTGCTAGAC	soooosssssssssssooss	86	124
619141*	130	1266	CCACACCTGCTCTTGCTAGA	soooosssssssssssooss	90	125
619142*	131	1267	CCCACACCTGCTCTTGCTAG	soooosssssssssssooss	98	126
619143*	132	1268	ACCCACACCTGCTCTTGCTA	soooosssssssssssooss	94	127
619144*	133	1269	AACCCACACCTGCTCTTGCT	soooosssssssssssooss	93	128
619145*	134	1270	AAACCCACACCTGCTCTTGC	soooosssssssssssooss	95	129
619146*	135	1271	TAAACCCACACCTGCTCTTG	soooosssssssssssooss	78	130
619147*	136	1272	CTAAACCCACACCTGCTCTT	soooosssssssssssooss	64	131
619148*	137	1273	CCTAAACCCACACCTGCTCT	soooosssssssssssooss	84	132

619149*	138	1274	TCCTAAACCCACACCTGCTC	soooossssssssssooss	87	133
619150*	139	1275	CTCCTAAACCCACACCTGCT	soooossssssssssooss	89	134
619413	340	8020	GTACCTGTTCTGTCTTTGGA	soooossssssssssooss	70	135
619414	353	8033	CCATCACTGAGAAGTACCTG	soooossssssssssooss	78	136
619415	940	16395	GGCATAATGTTCTGACTATC	soooossssssssssooss	67	137
619151*	н/д	1276	CCTCCTAAACCCACACCTGC	soooossssssssssooss	64	138
619152*	н/д	1277	ACCTCCTAAACCCACACCTG	soooossssssssssooss	45	139
619153*	н/д	1278	CACCTCCTAAACCCACACCT	soooossssssssssooss	36	140
619154*	н/д	1279	ACACCTCCTAAACCCACACC	soooossssssssssooss	26	141
619155*	н/д	1280	CACACCTCCTAAACCCACAC	soooossssssssssooss	50	142
619156*	н/д	1281	ACACACCTCCTAAACCCACA	soooossssssssssooss	53	143
619157*	н/д	1282	CACACACCTCCTAAACCCAC	soooossssssssssooss	44	144
619158*	н/д	1283	ACACACACCTCCTAAACCCA	soooossssssssssooss	65	145
619159*	н/д	1284	AACACACACCTCCTAAACCC	soooossssssssssooss	9	146
619160*	н/д	1285	AAACACACACCTCCTAAACC	soooossssssssssooss	0	147
619161*	н/д	1286	AAAACACACACCTCCTAAAC	soooossssssssssooss	15	148
619162*	н/д	1287	AAAAACACACACCTCCTAAA	soooossssssssssooss	10	149
619163*	н/д	1288	CAAAAACACACACCTCCTAA	soooossssssssssooss	7	150
619164*	н/д	1289	ACAAAAACACACACCTCCTA	soooossssssssssooss	55	151
619165*	н/д	1290	AACAAAAACACACACCTCCT	soooossssssssssooss	24	152
619166*	н/д	1291	AAACAAAAACACACACCTCC	soooossssssssssooss	19	153
619167*	н/д	1292	AAAACAAAAACACACACCTC	soooossssssssssooss	8	154
619168*	н/д	1294	GAAAAACAAAAACACACACC	soooossssssssssooss	17	155
619169*	н/д	1295	GGAAAAACAAAAACACACAC	soooossssssssssooss	26	156
619170	н/д	1297	TGGGAAAAACAAAAACACAC	soooossssssssssooss	30	157
619171	н/д	1298	GTGGGAAAAACAAAAACACA	soooossssssssssooss	23	158
619172	н/д	1299	GGTGGGAAAAACAAAAACAC	soooossssssssssooss	22	159
619173	н/д	1326	CTGTGAGAGCAAGTAGTGGG	soooossssssssssooss	43	160
619174	н/д	1327	ACTGTGAGAGCAAGTAGTGG	soooossssssssssooss	36	161
619175	н/д	1328	TACTGTGAGAGCAAGTAGTG	soooossssssssssooss	24	162
619176	н/д	1329	GTACTGTGAGAGCAAGTAGT	soooossssssssssooss	58	163
619177	н/д	1330	AGTACTGTGAGAGCAAGTAG	soooossssssssssooss	22	164
619178	н/д	1331	GAGTACTGTGAGAGCAAGTA	soooossssssssssooss	100	165
619179	н/д	1332	CGAGTACTGTGAGAGCAAGT	soooossssssssssooss	62	166
619180	н/д	1333	GCGAGTACTGTGAGAGCAAG	soooossssssssssooss	63	167
619181	н/д	1334	AGCGAGTACTGTGAGAGCAA	soooossssssssssooss	36	168
619182	н/д	1335	CAGCGAGTACTGTGAGAGCA	soooossssssssssooss	41	169
619183	н/д	1336	TCAGCGAGTACTGTGAGAGC	soooossssssssssooss	66	170
619184	н/д	1337	CTCAGCGAGTACTGTGAGAG	soooossssssssssooss	28	171
619185	н/д	1338	CCTCAGCGAGTACTGTGAGA	soooossssssssssooss	37	172
619186	н/д	1339	CCCTCAGCGAGTACTGTGAG	soooossssssssssooss	43	173
619187	н/д	1340	ACCCTCAGCGAGTACTGTGA	soooossssssssssooss	84	174
619253	н/д	1406	TACAGGCTGCGGTTGTTTCC	soooossssssssssooss	31	97
619293	н/д	1446	CCCGGCCCCTAGCGCGCGAC	soooossssssssssooss	63	98

Таблица 8

Процент ингибирования варианта мРНК патогенного связанного C9ORF72 по сравнению с контролем PBS по антисмысловым олигонуклеотидам, нацеленным на SEQ ID №: 1 и 2

ISIS №	SEQ ID №: 1 Сайт инициации	SEQ ID №: 2 Сайт инициации	Последовательность	Связь	% ингибирования	SEQ ID №
576816	310	7990	GCCTTACTCTAGGACCAAGA	sssssssssssssssss	82	20
619188	н/д	1341	CACCCTCAGCGAGTACTGTG	soooossssssssssoss	56	175
619189	н/д	1342	TCACCCTCAGCGAGTACTGT	soooossssssssssoss	66	176
619190	н/д	1343	TTCACCCTCAGCGAGTACTG	soooossssssssssoss	57	177
619191	н/д	1344	GTTCACCCTCAGCGAGTACT	soooossssssssssoss	83	178
619192	н/д	1345	TGTTCACCCTCAGCGAGTAC	soooossssssssssoss	66	179
619193	н/д	1346	TTGTTCACCCTCAGCGAGTA	soooossssssssssoss	57	180
619194	н/д	1347	CTTGTTCACCCTCAGCGAGT	soooossssssssssoss	48	181
619195	н/д	1348	TCTTGTTCACCCTCAGCGAG	soooossssssssssoss	46	182
619196	н/д	1349	TTCTTGTTCACCCTCAGCGA	soooossssssssssoss	66	183
619197	н/д	1350	TTTCTTGTTCACCCTCAGCG	soooossssssssssoss	31	184
619198	н/д	1351	TTTTCTTGTTCACCCTCAGC	soooossssssssssoss	47	185
619199	н/д	1352	CTTTTCTTGTTCACCCTCAG	soooossssssssssoss	53	186
619200	н/д	1353	TCTTTTCTTGTTCACCCTCA	soooossssssssssoss	46	187
619201	н/д	1354	GTCTTTTCTTGTTCACCCTC	soooossssssssssoss	71	188
619202	н/д	1355	GGTCTTTTCTTGTTCACCCT	soooossssssssssoss	73	189
619203	н/д	1356	AGGTCTTTTCTTGTTCACCC	soooossssssssssoss	79	190
619204	н/д	1357	CAGGTCTTTTCTTGTTCACC	soooossssssssssoss	0	191
619205	н/д	1358	TCAGGTCTTTTCTTGTTCAC	soooossssssssssoss	68	192
619206	н/д	1359	ATCAGGTCTTTTCTTGTTCA	soooossssssssssoss	52	193

619207	н/д	1360	TATCAGGTCTTTTCTTGTTC	soooossssssssssooss	47	194
619208	н/д	1361	TTATCAGGTCTTTTCTTGTT	soooossssssssssooss	37	195
619209	н/д	1362	TTTATCAGGTCTTTTCTTGT	soooossssssssssooss	31	196
619210	н/д	1363	CTTTATCAGGTCTTTTCTTG	soooossssssssssooss	24	197
619211	н/д	1364	TCTTTATCAGGTCTTTTCTT	soooossssssssssooss	37	198
619212	н/д	1365	ATCTTTATCAGGTCTTTTCT	soooossssssssssooss	34	199
619213	н/д	1366	AATCTTTATCAGGTCTTTTC	soooossssssssssooss	38	200
619214	н/д	1367	TAATCTTTATCAGGTCTTTT	soooossssssssssooss	32	201
619215	н/д	1368	TTAATCTTTATCAGGTCTTT	soooossssssssssooss	55	202
619216	н/д	1369	GTTAATCTTTATCAGGTCTT	soooossssssssssooss	72	203
619217	н/д	1370	GGTTAATCTTTATCAGGTCT	soooossssssssssooss	85	204
619218	н/д	1371	TGGTTAATCTTTATCAGGTC	soooossssssssssooss	82	205
619219	н/д	1372	CTGGTTAATCTTTATCAGGT	soooossssssssssooss	62	206
619220	н/д	1373	TCTGGTTAATCTTTATCAGG	soooossssssssssooss	19	207
619221	н/д	1374	TTCTGGTTAATCTTTATCAG	soooossssssssssooss	31	208
619222	н/д	1375	CTTCTGGTTAATCTTTATCA	soooossssssssssooss	40	209
619223	н/д	1376	TCTTCTGGTTAATCTTTATC	soooossssssssssooss	41	210
619224	н/д	1377	TTCTTCTGGTTAATCTTTAT	soooossssssssssooss	11	211
619225	н/д	1378	TTTCTTCTGGTTAATCTTTA	soooossssssssssooss	46	212
619226	н/д	1379	TTTTCTTCTGGTTAATCTTT	soooossssssssssooss	14	213
619227	н/д	1380	GTTTTCTTCTGGTTAATCTT	soooossssssssssooss	50	214
619228	н/д	1381	TGTTTTCTTCTGGTTAATCT	soooossssssssssooss	49	215
619229	н/д	1382	TTGTTTTCTTCTGGTTAATC	soooossssssssssooss	31	216
619230	н/д	1383	CTTGTTTTCTTCTGGTTAAT	soooossssssssssooss	16	217
619231	н/д	1384	CCTTGTTTTCTTCTGGTTAA	soooossssssssssooss	23	218
619232	н/д	1385	TCCTTGTTTTCTTCTGGTTA	soooossssssssssooss	52	219

619233	н/д	1386	CTCCTTGTTTTCTTCTGGTT	soooossssssssssooss	32	220
619234	н/д	1387	CCTCCTTGTTTTCTTCTGGT	soooossssssssssooss	59	221
619235	н/д	1388	CCCTCCTTGTTTTCTTCTGG	soooossssssssssooss	48	222
619236	н/д	1389	TCCCTCCTTGTTTTCTTCTG	soooossssssssssooss	31	223
619237	н/д	1390	TTCCCTCCTTGTTTTCTTCT	soooossssssssssooss	24	224
619238	н/д	1391	TTTCCCTCCTTGTTTTCTTC	soooossssssssssooss	42	225
619239	н/д	1392	GTTTCCCTCCTTGTTTTCTT	soooossssssssssooss	46	226
619240	н/д	1393	TGTTTCCCTCCTTGTTTTCT	soooossssssssssooss	81	227
619241	н/д	1394	TTGTTTCCCTCCTTGTTTTC	soooossssssssssooss	53	228
619242	н/д	1395	GTTGTTTCCCTCCTTGTTTT	soooossssssssssooss	28	229
619243	н/д	1396	GGTTGTTTCCCTCCTTGTTT	soooossssssssssooss	40	230
619244	н/д	1397	CGGTTGTTTCCCTCCTTGTT	soooossssssssssooss	31	231
619245	н/д	1398	GCGGTTGTTTCCCTCCTTGT	soooossssssssssooss	69	232
619246	н/д	1399	TGCGGTTGTTTCCCTCCTTG	soooossssssssssooss	73	233
619247	н/д	1400	CTGCGGTTGTTTCCCTCCTT	soooossssssssssooss	90	234
619248	н/д	1401	GCTGCGGTTGTTTCCCTCCT	soooossssssssssooss	40	235
619249	н/д	1402	GGCTGCGGTTGTTTCCCTCC	soooossssssssssooss	50	236
619250	н/д	1403	AGGCTGCGGTTGTTTCCCTC	soooossssssssssooss	61	237
619251	н/д	1404	CAGGCTGCGGTTGTTTCCCT	soooossssssssssooss	72	238
619252	н/д	1405	ACAGGCTGCGGTTGTTTCCC	soooossssssssssooss	69	239
619253	н/д	1406	TACAGGCTGCGGTTGTTTCC	soooossssssssssooss	67	97
619254	н/д	1407	CTACAGGCTGCGGTTGTTTC	soooossssssssssooss	43	240
619255	н/д	1408	GCTACAGGCTGCGGTTGTTT	soooossssssssssooss	54	241
619256	н/д	1409	TGCTACAGGCTGCGGTTGTT	soooossssssssssooss	36	242
619257	н/д	1410	TTGCTACAGGCTGCGGTTGT	soooossssssssssooss	29	243
619258	н/д	1411	CTTGCTACAGGCTGCGGTTG	soooossssssssssooss	50	244

619259	н/д	1412	GCTTGCTACAGGCTGCGGTT	soooossssssssssoss	76	245
619260	н/д	1413	AGCTTGCTACAGGCTGCGGT	soooossssssssssoss	80	246
619261	н/д	1414	GAGCTTGCTACAGGCTGCGG	soooossssssssssoss	54	247
619262	н/д	1415	AGAGCTTGCTACAGGCTGCG	soooossssssssssoss	62	248
619293	н/д	1446	CCCGGCCCCTAGCGCGCGAC	soooossssssssssoss	64	98
619416	1937	24657 27056	AAAAAACAGTAGTTGTGGTC	soooossssssssssoss	78	249
619417	1988	27107	GCCAACTCAGATTTCACCTT	soooossssssssssoss	86	250

Таблица 9

Процент ингибирования варианта мРНК патогенного связанного C9ORF72 по сравнению с контролем PBS по антисмысловым олигонуклеотидам, нацеленным на SEQ ID №: 1 и 2

ISIS №	SEQ ID №: 1 Сайт инициации	SEQ ID №: 2 Сайт инициации	Последовательность	Связь	% ингибирования	SEQ ID №
576816	310	7990	GCCTTACTCTAGGACCAAGA	sssssssssssssssss	71	20
619264	н/д	1417	CCAGAGCTTGCTACAGGCTG	soooossssssssssoss	54	251
619265	н/д	1418	TCCAGAGCTTGCTACAGGCT	soooossssssssssoss	69	252
619266	н/д	1419	TTCCAGAGCTTGCTACAGGC	soooossssssssssoss	70	253
619267	н/д	1420	GTTCCAGAGCTTGCTACAGG	soooossssssssssoss	49	254
619268	н/д	1421	AGTTCCAGAGCTTGCTACAG	soooossssssssssoss	95	255
619269	н/д	1422	GAGTTCCAGAGCTTGCTACA	soooossssssssssoss	36	256
619270	н/д	1423	TGAGTTCCAGAGCTTGCTAC	soooossssssssssoss	15	257
619271	н/д	1424	CTGAGTTCCAGAGCTTGCTA	soooossssssssssoss	31	258
619272	н/д	1425	CCTGAGTTCCAGAGCTTGCT	soooossssssssssoss	41	259
619273	н/д	1426	TCCTGAGTTCCAGAGCTTGC	soooossssssssssoss	36	260
619274	н/д	1427	CTCCTGAGTTCCAGAGCTTG	soooossssssssssoss	25	261
619275	н/д	1428	ACTCCTGAGTTCCAGAGCTT	soooossssssssssoss	50	262
61927	н/д	1429	GACTCCTGAGTTCCAGAG	soooossssssssso	74	263

6			CT	oss		
619277	н/д	1430	CGACTCCTGAGTTCCAGAGC	soooossssssssssooss	69	264
619278	н/д	1431	GCGACTCCTGAGTTCCAGAG	soooossssssssssooss	98	265
619279	н/д	1432	CGCGACTCCTGAGTTCCAGA	soooossssssssssooss	69	266
619280	н/д	1433	GCGCGACTCCTGAGTTCCAG	soooossssssssssooss	75	267
619281	н/д	1434	CGCGCGACTCCTGAGTTCCA	soooossssssssssooss	67	268
619282	н/д	1435	GCGCGCGACTCCTGAGTTCC	soooossssssssssooss	55	269
619283	н/д	1436	AGCGCGCGACTCCTGAGTTC	soooossssssssssooss	62	270
619284	н/д	1437	TAGCGCGCGACTCCTGAGTT	soooossssssssssooss	100	271
619285	н/д	1438	CTAGCGCGCGACTCCTGAGT	soooossssssssssooss	68	272
619286	н/д	1439	CCTAGCGCGCGACTCCTGAG	soooossssssssssooss	41	273
619287	н/д	1440	CCCTAGCGCGCGACTCCTGA	soooossssssssssooss	70	274
619288	н/д	1441	CCCCTAGCGCGCGACTCCTG	soooossssssssssooss	68	275
619289	н/д	1442	GCCCCTAGCGCGCGACTCCT	soooossssssssssooss	52	276
619290	н/д	1443	GGCCCCTAGCGCGCGACTCC	soooossssssssssooss	49	277
619291	н/д	1444	CGGCCCCTAGCGCGCGACTC	soooossssssssssooss	69	278
619292	н/д	1445	CCGGCCCCTAGCGCGCGACT	soooossssssssssooss	76	279
619293	н/д	1446	CCCGGCCCCTAGCGCGCGAC	soooossssssssssooss	52	98
619294	н/д	1447	CCCCGGCCCCTAGCGCGCGA	soooossssssssssooss	62	280
619295	н/д	1448	GCCCCGGCCCCTAGCGCGCG	soooossssssssssooss	68	281
619296	н/д	1449	GGCCCCGGCCCCTAGCGCGC	soooossssssssssooss	56	282
619297	н/д	1450	CGGCCCCGGCCCCTAGCGCG	soooossssssssssooss	71	283
619298	н/д	1451	CCGGCCCCGGCCCCTAGCGC	soooossssssssssooss	73	284
619299	н/д	1452	CCCGGCCCCGGCCCCTAGCG	soooossssssssssooss	51	285
619300	н/д	1453	CCCCGGCCCCGGCCCCTAGC	soooossssssssssooss	49	286
619301	н/д	1454	GCCCCGGCCCCGGCCCCTAG	soooossssssssssooss	60	287

619302	н/д	1455	GGCCCCGGCCCCGGCCCCTA	soooossssssssssooss	48	288
619303	н/д	1462	ACGCCCCGGCCCCGGCCCCG	soooossssssssssooss	49	289
619304	н/д	1463	CACGCCCCGGCCCCGGCCCC	soooossssssssssooss	25	290
619305	н/д	1464	CCACGCCCCGGCCCCGGCCC	soooossssssssssooss	66	291
619306	н/д	1465	ACCACGCCCCGGCCCCGGCC	soooossssssssssooss	70	292
619307	н/д	1466	GACCACGCCCCGGCCCCGGC	soooossssssssssooss	73	293
619308	н/д	1467	CGACCACGCCCCGGCCCCGG	soooossssssssssooss	55	294
619309	н/д	1468	CCGACCACGCCCCGGCCCCG	soooossssssssssooss	70	295
619310	н/д	1469	CCCGACCACGCCCCGGCCCC	soooossssssssssooss	50	296
619311	н/д	1470	CCCCGACCACGCCCCGGCCC	soooossssssssssooss	45	297
619312	н/д	1471	GCCCCGACCACGCCCCGGCC	soooossssssssssooss	36	298
619313	н/д	1472	CGCCCCGACCACGCCCCGGC	soooossssssssssooss	58	299
619314	н/д	1473	CCGCCCCGACCACGCCCCGG	soooossssssssssooss	100	300
619315	н/д	1474	CCCGCCCCGACCACGCCCCG	soooossssssssssooss	44	301
619316	н/д	1475	GCCCGCCCCGACCACGCCCC	soooossssssssssooss	97	302
619317	н/д	1476	GGCCCGCCCCGACCACGCCC	soooossssssssssooss	76	303
619318	н/д	1477	GGGCCCGCCCCGACCACGCC	soooossssssssssooss	44	304
619319	н/д	1478	CGGGCCCGCCCCGACCACGC	soooossssssssssooss	40	305
619320	н/д	1479	CCGGGCCCGCCCCGACCACG	soooossssssssssooss	50	306
619321	н/д	1480	CCCGGGCCCGCCCCGACCAC	soooossssssssssooss	22	307
619322	н/д	1481	CCCCGGGCCCGCCCCGACCA	soooossssssssssooss	56	308
619323	н/д	1482	CCCCCGGGCCCGCCCCGACC	soooossssssssssooss	40	309
619324	н/д	1483	GCCCCCGGGCCCGCCCCGAC	soooossssssssssooss	65	310
619325	н/д	1484	CGCCCCCGGGCCCGCCCCGA	soooossssssssssooss	25	311
619326	н/д	1486	CCCGCCCCCGGGCCCGCCCC	soooossssssssssooss	41	312
619327	н/д	1487	GCCCGCCCCCGGGCCCGCCC	soooossssssssssooss	36	313

619328	н/д	1488	GGCCCGCCCCCGGGCCCGCC	soooossssssssssooss	14	314
619329	н/д	1495	CGCCCCGGGCCCGCCCCCGG	soooossssssssssooss	33	315
619330	н/д	1497	CCCGCCCCGGGCCCGCCCCC	soooossssssssssooss	35	316
619331	н/д	1498	CCCCGCCCCGGGCCCGCCCC	soooossssssssssooss	42	317
619332	н/д	1499	GCCCCGCCCCGGGCCCGCCC	soooossssssssssooss	47	318
619333	н/д	1500	AGCCCCGCCCCGGGCCCGCC	soooossssssssssooss	53	319
619334	н/д	1501	CAGCCCCGCCCCGGGCCCGC	soooossssssssssooss	32	320
619335	н/д	1502	GCAGCCCCGCCCCGGGCCCG	soooossssssssssooss	58	321
619336	н/д	1503	CGCAGCCCCGCCCCGGGCCC	soooossssssssssooss	75	322
619418	н/д	27155	CTACACACCAAAGAATGCCA	soooossssssssssooss	71	323
619419	н/д	15587	GGAATAAGGTCACTAGTTCG	soooossssssssssooss	72	324
619420	н/д	7990	GCCTTACTCTAGGACCAAGA	soooossssssssssooss	100	20
619263	н/д	1416	CAGAGCTTGCTACAGGCTGC	soooossssssssssooss	63	325
619253	н/д	1406	TACAGGCTGCGGTTGTTTCC	soooossssssssssooss	50	97

Таблица 10.

Процент ингибирования варианта мРНК патогенного связанного C9ORF72 по сравнению с контролем PBS по антисмысловым олигонуклеотидам, нацеленным на SEQ ID №: 1-5

ISIS №	SEQ ID №: 1 Сайт инициации	SEQ ID №: 2 Сайт инициации	SEQ ID №: 3 Сайт инициации	SEQ ID №: 4 Сайт инициации	SEQ ID №: 5 Сайт инициации	Последовательность	Связь	% ингибирования	SEQ ID №
576816	310	7990	232	188	188	GCCTTACTCTAGGACCAAGA	sssssssssssssssssss	69	20
619253	н/д	1406	н/д	н/д	н/д	TACAGGCTGCGGTTGTTTCC	soooosssssssssssooss	19	97
619293	н/д	1446	н/д	н/д	н/д	CCCGGCCCCTAGCGCGCGAC	soooosssssssssssooss	56	98
619337	н/д	1504	н/д	н/д	н/д	CCGCAGCCCCGCCCCGGGCC	soooosssssssssssooss	55	326
619338	н/д	1505	н/д	н/д	н/д	ACCGCAGCCCCGCCCCGGGC	soooosssssssssssooss	62	327
619339	н/д	1506	н/д	н/д	н/д	AACCGCAGCCCCGCCCCGGG	soooosssssssssssooss	68	328
619340	н/д	1507	н/д	н/д	н/д	CAACCGCAGCCCCGCCCCGG	soooosssssssssssooss	14	329
619341	н/д	1508	н/д	н/д	н/д	GCAACCGCAGCCCCGCCCCG	soooosssssssssssooss	95	330

619342	н/д	1509	н/д	н/д	н/д	CGCAACCGCAGCCCCGCCCC	soooosssssssssssooss	56	331
619343	н/д	1510	н/д	н/д	н/д	CCGCAACCGCAGCCCCGCCC	soooosssssssssssooss	58	332
619344	н/д	1511	н/д	н/д	н/д	ACCGCAACCGCAGCCCCGCC	soooosssssssssssooss	51	333
619345	н/д	1512	н/д	н/д	н/д	CACCGCAACCGCAGCCCCGC	soooosssssssssssooss	97	334
619346	н/д	1513	н/д	н/д	н/д	GCACCGCAACCGCAGCCCCG	soooosssssssssssooss	49	335
619347	н/д	1514	н/д	н/д	н/д	GGCACCGCAACCGCAGCCCC	soooosssssssssssooss	100	336
619348	н/д	1515	н/д	н/д	н/д	AGGCACCGCAACCGCAGCCC	soooosssssssssssooss	46	337
619349	н/д	1516	н/д	н/д	н/д	CAGGCACCGCAACCGCAGCC	soooosssssssssssooss	100	338
619350	н/д	1517	н/д	н/д	н/д	GCAGGCACCGCAACCGCAGC	soooosssssssssssooss	55	339
619351	н/д	1518	н/д	н/д	н/д	CGCAGGCACCGCAACCGCAG	soooosssssssssssooss	63	340
619352	н/д	1519	н/д	н/д	н/д	GCGCAGGCACCGCAACCGCA	soooosssssssssssooss	42	341
619353	н/д	1520	н/д	н/д	н/д	GGCGCAGGCACCGCAACCGC	soooosssssssssssooss	95	342
619354	н/д	1521	н/д	н/д	н/д	GGGCGCAGGCACCGCAACCG	soooosssssssssssooss	23	343
619355*	140	н/д	н/д	н/д	н/д	TCTCCTAAACCCACACCTGC	soooosssssssssssooss	94	384
619356*	141	н/д	н/д	н/д	н/д	ATCTCCTAAACCCACACCTG	soooosssssssssssooss	69	385
619357	142	н/д	н/д	н/д	н/д	TATCTCCTAAACCCACACCT	soooosssssssssssooss	н.о.	386
619358*	143	н/д	н/д	н/д	н/д	ATATCTCCTAAACCCACACC	soooosssssssssssooss	53	387
619359	144	н/д	н/д	н/д	н/д	GATATCTCCTAAACCCACAC	soooosssssssssssooss	н.о.	388
619360*	145	н/д	н/д	н/д	н/д	AGATATCTCCTAAACCCACA	soooosssssssssssooss	30	389
619361*	146	н/д	н/д	н/д	н/д	GAGATATCTCCTAAACCCAC	soooosssssssssssooss	48	390
619362*	147	н/д	н/д	н/д	н/д	GGAGATATCTCCTAAACCCA	soooosssssssssssooss	60	391
619363*	148	н/д	н/д	н/д	н/д	CGGAGATATCTCCTAAACCC	soooosssssssssssooss	26	392
619364*	149	н/д	н/д	н/д	н/д	CCGGAGATATCTCCTAAACC	soooosssssssssssooss	97	393
619365*	150	н/д	н/д	н/д	н/д	TCCGGAGATATCTCCTAAAC	soooosssssssssssooss	60	394
619366*	151	н/д	н/д	н/д	н/д	CTCCGGAGATATCTCCTAAA	soooosssssssssssooss	34	395
619367	152	н/д	н/д	н/д	н/д	GCTCCGGAGATATCTCCTAA	soooosssssssssssooss	н.о.	396
619368*	153	н/д	н/д	н/д	н/д	TGCTCCGGAGATATCTCCTA	soooosssssssssssooss	95	397
619369	154	н/д	н/д	н/д	н/д	ATGCTCCGGAGATATCTCCT	soooosssssssssssooss	н.о.	398

6193 70*	155	н/д	н/д	н/д	н/д	AATGCTCCGGAGA TATCTCC	soooosssssss sssooss	59	399
6193 71*	н/д	н/д	н/д	17	н/д	TCTCTCTTTCCTAG CGGGAC	soooosssssss sssooss	0	344
6193 72*	н/д	н/д	н/д	18	н/д	ATCTCTCTTTCCTA GCGGGA	soooosssssss sssooss	8	345
6193 73*	н/д	н/д	н/д	19	н/д	TATCTCTCTTTCCT AGCGGG	soooosssssss sssooss	6	346
6193 74*	н/д	н/д	н/д	20	н/д	ATATCTCTCTTTCC TAGCGG	soooosssssss sssooss	0	347
6193 75*	н/д	н/д	н/д	21	н/д	GATATCTCTCTTTC CTAGCG	soooosssssss sssooss	8	348
6193 76*	н/д	н/д	н/д	22	н/д	AGATATCTCTCTTT CCTAGC	soooosssssss sssooss	0	349
6193 77*	н/д	н/д	н/д	23	н/д	GAGATATCTCTCTT TCCTAG	soooosssssss sssooss	89	350
6193 78*	н/д	н/д	н/д	24	н/д	GGAGATATCTCTCT TTCCTA	soooosssssss sssooss	1	351
6193 79*	н/д	н/д	н/д	25	н/д	CGGAGATATCTCTC TTTCCT	soooosssssss sssooss	0	352
6193 80	н/д	н/д	н/д	26	н/д	CCGGAGATATCTCT CTTTCC	soooosssssss sssooss	н.о.	353
6193 81*	н/д	н/д	н/д	27	н/д	TCCGGAGATATCTC TCTTTC	soooosssssss sssooss	28	354
6193 82*	н/д	н/д	н/д	28	н/д	CTCCGGAGATATCT CTCTTT	soooosssssss sssooss	28	355
6193 83*	н/д	н/д	н/д	29	н/д	GCTCCGGAGATAT CTCTCTT	soooosssssss sssooss	91	356
6193 84*	н/д	н/д	н/д	30	н/д	TGCTCCGGAGATAT CTCTCT	soooosssssss sssooss	61	357
6193 85*	н/д	н/д	н/д	31	н/д	ATGCTCCGGAGAT ATCTCTC	soooosssssss sssooss	69	358
6193 86*	н/д	н/д	н/д	32	н/д	AATGCTCCGGAGA TATCTCT	soooosssssss sssooss	75	359
6193 87	156	н/д	н/д	33	н/д	AAATGCTCCGGAG ATATCTC	soooosssssss sssooss	н.о.	400
6193 88*	н/д	н/д	н/д	н/д	18	TCTGCTCTTGCTAG ACCCCG	soooosssssss sssooss	50	360
6193 89	н/д	н/д	н/д	н/д	19	ATCTGCTCTTGCTA GACCCC	soooosssssss sssooss	н.о.	361
6193 90*	н/д	н/д	н/д	н/д	20	TATCTGCTCTTGCT AGACCC	soooosssssss sssooss	5	362
6193 91*	н/д	н/д	н/д	н/д	21	ATATCTGCTCTTGC TAGACC	soooosssssss sssooss	0	363
6193 92*	н/д	н/д	н/д	н/д	22	GATATCTGCTCTTG CTAGAC	soooosssssss sssooss	0	364
6193 93*	н/д	н/д	н/д	н/д	23	AGATATCTGCTCTT GCTAGA	soooosssssss sssooss	6	365
6193 94*	н/д	н/д	н/д	н/д	24	GAGATATCTGCTCT TGCTAG	soooosssssss sssooss	57	366
6193 95*	н/д	н/д	н/д	н/д	25	GGAGATATCTGCTC TTGCTA	soooosssssss sssooss	6	367
6193 96*	н/д	н/д	н/д	н/д	26	CGGAGATATCTGCT CTTGCT	soooosssssss sssooss	0	368
6193 97*	н/д	н/д	н/д	н/д	27	CCGGAGATATCTG CTCTTGC	soooosssssss sssooss	0	369

619398*	н/д	н/д	н/д	н/д	28	TCCGGAGATATCTGCTCTTG	soooosssssssssooss	22	370
619399*	н/д	н/д	н/д	н/д	29	CTCCGGAGATATCTGCTCTT	soooosssssssssooss	14	371
619400*	н/д	н/д	н/д	н/д	30	GCTCCGGAGATATCTGCTCT	soooosssssssssooss	46	372
619401*	н/д	н/д	н/д	н/д	31	TGCTCCGGAGATATCTGCTC	soooosssssssssooss	40	373
619402*	н/д	н/д	н/д	н/д	32	ATGCTCCGGAGATATCTGCT	soooosssssssssooss	79	374
619403*	н/д	н/д	н/д	н/д	33	AATGCTCCGGAGATATCTGC	soooosssssssssooss	65	375
619404*	н/д	н/д	н/д	н/д	34	AAATGCTCCGGAGATATCTG	soooosssssssssooss	22	376
619405*	н/д	н/д	75	н/д	н/д	TGCTCCGGAGATATCAAGCG	soooosssssssssooss	18	377
619406*	н/д	н/д	76	н/д	н/д	ATGCTCCGGAGATATCAAGC	soooosssssssssooss	21	378
619407*	н/д	н/д	77	н/д	н/д	AATGCTCCGGAGATATCAAG	soooosssssssssooss	98	379
619408	н/д	н/д	78	н/д	н/д	AAATGCTCCGGAGATATCAA	soooosssssssssooss	н.о.	380
619409*	н/д	н/д	79	н/д	н/д	CAAATGCTCCGGAGATATCA	soooosssssssssooss	98.	381
619421	3132	28251	н/д	н/д	н/д	GGGACACTACAAGGTAGTAT	soooosssssssssooss	80	401
619422*	н/д	3452	н/д	н/д	н/д	GGTAACTTCAAACTCTTGGG	soooosssssssssooss	85.	382
619423	н/д	13642	1013	н/д	н/д	GCCATGATTTCTTGTCTGGG	soooosssssssssooss	67	383

Пример 3: Дозозависимое антисмысловое ингибирование гена варианта мРНК C9ORF72 человека в клетках HepG2

Антисмысловые олигонуклеотиды из исследования, описанного выше, проявившие значительное ингибирование мРНК C9ORF72 in vitro, были выбраны и испытаны в различных дозах на клетках HepG2. ISIS 576816 и ISIS 577061, ранее испытанная в заявке США №61/714132, поданной 15 октября 2012 г., была использована в качестве эталона олигонуклеотидов. ISIS 576816 и ISIS 577061 представляют собой 5-10-5 MOE гэпмеры с тиофосфатными связями по всей длине. Антисмысловые олигонуклеотиды испытывали в сериях экспериментов, которые имели сходные культуральные условия. Результаты каждого эксперимента представлены в отдельных таблицах, показанных ниже. Клетки высадили на планшеты в плотности 20000 клеток на лунку и трансфецировали с применением электропорации с помощью концентраций антисмыслового олигонуклеотида 78,1 нМ, 312,5 нМ, 1,2500 нМ, или 5,0000 нМ. По прошествии периода обработки в течение приблизительно 16 часов РНК выделили из клеток и измерили уровни мРНК C9ORF72 методом количественной ПЦР в режиме реального времен. Для измерения варианта мРНК патогенного связанного C9ORF72 использовали набор RTS3905 праймеров-зондов для последовательности C9ORF72 человека. Уровни варианта мРНК патогенного связанного C9ORF72 были скорректированы исходя из суммарного содержания РНК измеряемое с помощью RIBOGREEN®. Результаты представлены в виде процента ингибирования уровней варианта C9ORF72, по сравнению с необработанными контрольными клетками. 'Н.о.' означает отсутствие данных.

Концентрация полумаксимального ингибирования (IC50) для каждого олигонуклеотида также представлена в Таблице ниже. Как показано, уровни варианта мРНК патогенного связанного C9ORF72 были снижены дозозависимым способом в некоторых обработанных антисмысловым олигонуклеотидом клетках.

Таблица 11.

Дозозависимое ингибирование варианта мРНК патогенного связанного C9ORF72

ISIS №	78,1 нМ	312,5 нМ	1250,0 нМ	5000,0 нМ	IC_{50} (мкмМ)
576816	13	47	92	95	0,4
577061	0	1	23	57	4,2
619049	11	46	34	18	>5,0
619055	14	13	0	0	>5,0
619061	0	2	0	0	>5,0
619080	7	4	0	0	>5,0
619088	0	7	16	16	>5,0
619089	2	0	0	17	>5,0
619095	10	0	0	27	>5,0
619096	16	0	10	27	>5,0
619097	23	55	41	38	>5,0
619099	10	36	46	23	>5,0
619107	15	0	4	33	>5,0
619114	0	0	8	31	>5,0
619253	26	33	66	86	0,5
619293	26	71	н.о.	95	0,2
619410	42	63	86	н.о.	0,1
619411	28	20	96	н.о.	0,3
619412	39	66	93	97	0,1

Таблица 12.

Дозозависимое ингибирование варианта мРНК патогенного связанного C9ORF72

ISIS №	78,1 нМ	312,5 нМ	12500 нМ	50000 нМ	IC_{50} (мкмМ)
576816	39	84	96	90	0,1
577061	29	0	25	71	3,7
619173	18	46	84	98	0,4
619174	21	36	77	н.о.	0,4
619176	16	29	57	95	0,7
619178	5	31	86	97	0,5
619179	0	16	65	96	0,8
619180	4	24	66	96	0,7
619181	10	34	72	95	0,6
619182	23	32	74	92	0,5
619183	0	26	44	96	1,0
619185	14	34	70	93	0,5
619186	8	32	71	98	0,6
619187	18	36	81	95	0,4
619253	17	22	61	97	0,7
619293	0	49	86	99	0,6
619413	8	48	84	95	0,4
619415	26	67	90	н.о.	0,2

Таблица 13.

Дозозависимое ингибирование варианта мРНК патогенного связанного C9ORF72

ISIS №	78,1 нМ	312,5 нМ	1250,0 нМ	5000,0 нМ	IC_{50} (мкмМ)
576816	0	71	97	н.о.	0,3
577061	0	12	46	82	1,4
619191	66	84	94	98	<0,07
619201	16	64	95	97	0,3
619202	35	78	95	95	0,1
619203	29	55	92	95	0,2
619216	61	55	92	96	<0,07
619217	44	86	83	н.о.	0,1
619218	35	87	93	н.о.	0,1
619240	0	43	52	78	1,0
619245	0	39	85	н.о.	0,5
619246	34	74	96	99	0,1
619247	0	46	92	93	0,6
619251	40	91	93	96	<0,07
619252	24	67	87	н.о.	0,2
619259	7	76	85	98	0,3
619260	16	80	92	99	0,2
619416	13	63	91	92	0,3
619417	45	88	91	97	<0,07

Таблица 14.

Дозозависимое ингибирование варианта мРНК патогенного связанного C9ORF72

ISIS №	78,1 нМ	312,5 нМ	1250,0 нМ	5000,0 нМ	IC_{50} (мкмМ)
576816	38	61	95	98	0,1
577061	0	8	13	77	2,5
619266	0	23	73	98	0,8
619268	5	29	77	97	0,6
619276	31	82	90	91	0,1
619278	35	83	97	99	0,1
619280	66	80	97	96	<0,07
619284	22	55	88	98	0,3
619292	37	79	85	94	0,1
619297	0	68	82	91	0,6
619298	47	89	93	91	<0,07
619307	37	71	96	98	0,1
619314	21	0	61	97	0,8
619316	13	37	71	91	0,5
619317	7	17	68	87	0,8
619336	17	51	64	90	0,5
619418	43	78	89	95	0,1
619419	43	68	94	95	0,1
619420	66	88	100	н.о.	<0,07

Таблица 15.

Дозозависимое ингибирование варианта мРНК патогенного связанного C9ORF72

ISIS №	78,1 нМ	312,5 нМ	1250,0 нМ	5000,0 нМ	IC_{50} (мкмМ)
576816	8	48	91	91	0,4
577061	0	13	33	64	2,6
619293	32	77	85	95	0,1
619337	28	42	79	95	0,3
619338	11	55	83	91	0,4
619339	6	42	83	90	0,5
619341	17	14	66	83	0,8
619342	37	57	85	97	0,2
619343	25	51	87	96	0,3
619344	17	27	75	91	0,5
619345	0	18	50	88	1,2
619346	0	22	76	90	0,8
619347	1	8	41	76	1,7
619349	10	12	51	78	1,3
619350	16	46	84	91	0,4
619351	20	21	69	87	0,6
619353	0	13	52	76	1,4
619421	27	78	93	92	0,1
619423	0	53	87	93	0,5

Таблица 16.

Гэпмеры, выбранные для дальнейшего анализа

Isis №	IC_{50} (мкмМ)	Последовательность	SEQ ID №: 2 Сайт инициации	Месторасположение:	SEQ ID №
619173	0,4	CTGTGAGAGCAAGTAGTGGG	1326	интрон	160
619174	0,4	ACTGTGAGAGCAAGTAGTGG	1327	интрон	161
619178	0,5	GAGTACTGTGAGAGCAAGTA	1331	интрон	165
619179	0,8	CGAGTACTGTGAGAGCAAGT	1332	интрон	166
619181	0,5	AGCGAGTACTGTGAGAGCAA	1334	интрон	168
619182	0,5	CAGCGAGTACTGTGAGAGCA	1335	интрон	169
619185	0,5	CCTCAGCGAGTACTGTGAGA	1338	интрон	172
619186	0,6	CCCTCAGCGAGTACTGTGAG	1339	интрон	173
619187	0,4	ACCCTCAGCGAGTACTGTGA	1340	интрон	174
619191	<0,07	GTTCACCCTCAGCGAGTACT	1344	интрон	178
619201	0,3	GTCTTTTCTTGTTCACCCTC	1354	интрон	188
619202	0,1	GGTCTTTTCTTGTTCACCCT	1355	интрон	189
619203	0,2	AGGTCTTTTCTTGTTCACCC	1356	интрон	190
619216	<0,07	GTTAATCTTTATCAGGTCTT	1369	интрон	203
619217	0,1	GGTTAATCTTTATCAGGTCT	1370	интрон	204
619218	0,1	TGGTTAATCTTTATCAGGTC	1371	интрон	205
619245	0,5	GCGGTTGTTTCCCTCCTTGT	1398	интрон	232
619246	0,1	TGCGGTTGTTTCCCTCCTTG	1399	интрон	233
619251	<0,07	CAGGCTGCGGTTGTTTCCCT	1404	интрон	238
619252	0,2	ACAGGCTGCGGTTGTTTCCC	1405	интрон	239
619253	0,5	TACAGGCTGCGGTTGTTTCC	1406	интрон	97
619259	0,3	GCTTGCTACAGGCTGCGGTT	1412	интрон	245
619260	0,2	AGCTTGCTACAGGCTGCGGT	1413	интрон	246
619276	0,1	GACTCCTGAGTTCCAGAGCT	1429	интрон	263
619278	0,1	GCGACTCCTGAGTTCCAGAG	1431	интрон	265
619280	<0,07	GCGCGACTCCTGAGTTCCAG	1433	интрон	267
619284	0,3	TAGCGCGCGACTCCTGAGTT	1437	Интрон	271
619292	0,1	CCGGCCCCTAGCGCGCGACT	1445	интрон	279
619293	0,2	CCCGGCCCCTAGCGCGCGAC	1446	интрон	98
619298	<0,07	CCGGCCCCGGCCCCTAGCGC	1451	интрон	284
619307	0,1	GACCACGCCCCGGCCCCGGC	1466	интрон	293
619337	0,3	CCGCAGCCCCGCCCCGGGCC	1504	место соединения интрон: экзона 1B	326
619338	0,4	ACCGCAGCCCCGCCCCGGGC	1505	место соединения интрон: экзона 1B	327
619339	0,5	AACCGCAGCCCCGCCCCGGG	1506	место соединения интрон: экзона 1B	328
619342	0,2	CGCAACCGCAGCCCCGCCCC	1509	место соединения интрон: экзона 1B	331
619343	0,3	CCGCAACCGCAGCCCCGCCC	1510	место соединения интрон: экзона 1B	332
619344	0,5	ACCGCAACCGCAGCCCCGCC	1511	место соединения интрон: экзона 1B	333
619350	0,4	GCAGGCACCGCAACCGCAGC	1517	место соединения интрон: экзона 1B	339
619351	0,6	CGCAGGCACCGCAACCGCAG	1518	место соединения интрон: экзона 1B	340

Пример 4. Антисмысловое ингибирование C9ORF72 с помощью человек-резус кросс-реактивных антисмысловых олигонуклеотидов в клетках LLC-MK2

Антисмысловые олигонуклеотиды, нацеливающиеся на нуклеиновую кислоту C9ORF72 человека и полностью кросс-реактивны с нуклеиновой кислотой C9ORF72 резуса были сконструированы и протестированы на их воздействие на мРНК C9ORF72 резуса in vitro. ISIS 576816, ранее испытанная в заявке США №61/714132, поданной 15 октября 2012 г., была использована в качестве эталона олигонуклеотида. Антисмысловые олигонуклеотиды испытывали в сериях экспериментов, которые имели сходные культуральные условия. Результаты каждого эксперимента представлены в таблицах ниже. Культивированные до плотности 20000 клеток на лунку клетки LLC-MK2 резуса трансфецировали с применением электропорации с помощью антисмыслового олигонуклеотида в концентрации 4000 нМ. По прошествии периода обработки в течение приблизительно 24 часов, РНК выделили из клеток и измерили уровни мРНК C9ORF72 методом количественной ПЦР в режиме реального времени. Для измерения уровней общей мРНК C9ORF72 использовали набор RTS3750 праймеров-зондов человека (прямая последовательность TGTGACAGTTGGAATGCAGTGA, обозначенная в данном документе как SEQ ID №: 16; обратная последовательность GCCACTTAAAGCAATCTCTGTCTTG, обозначенная в данном документе как SEQ ID №: 17; последовательность зонда TCGACTCTTTGCCCACCGCCA, обозначенная в данном документе как SEQ ID №: 18 - набор праймер-зондов TAQ-человека). Зонд набора RTS3750 нацелен на экзон 2 транскрипта мРНК и, поэтому, измеряет суммарное количество транскриптов мРНК. Уровни мРНК C9ORF72 скорректировали в соответствии с суммарным содержанием РНК, измеренным с помощью красителя RIBOGREEN®. Результаты представлены в виде процента ингибирования C9ORF72, по отношению к необработанному контролю клеток. Олигонуклеотиды, отмеченые звездочкой (*), нацеливаются на участок ампликона набора праймеров-зондов. Дополнительные анализы могут быть использованы для измерения активности и эффективность этих олигонуклеотидов. 'Н.о.' указывает на отсутствие сигнала считывания в анализе на этот отдельный олигонуклеотид. Антисмысловые олигонуклеотиды были также протестированы в клетках HepG2 в серии экспериментов с аналогичными культуральными условиями. Результаты каждого эксперимента представлены в таблицах, показанных ниже. Культивированные до плотности 20000 клеток на лунку клетки HepG2 трансфецировали с применением электропорации с помощью антисмыслового олигонуклеотида в концентрации 4000 нМ. По прошествии периода обработки в течение приблизительно 24 часов, РНК выделили из клеток и измерили уровни мРНК C9ORF72 методом количественной ПЦР в режиме реального времени. Набор RTS3905 праймеров-зондов человека был использован для измерения варианта мРНК патогенного связанного C9ORF72, который представляет собой продукт пре-мРНК, содержащей гексануклеотидный повтор. Уровни варианта мРНК патогенного связанного C9ORF72 были нормированы по суммарному содержанию РНК в клетке, измеренному с помощью RIBOGREEN®. Результаты представлены в виде процента ингибирования C9ORF72 по сравнению с необработанными контрольными клетками. 'Н.о.' означает отсутствие данных.

Химерные антисмысловые олигонуклеотиды в Таблицах ниже, были разработаны как 5-10-5 MOE гэпмеры. Данные гэпмеры составлены из 20 нуклеозидов в длину, причем центральный гэп-сегмент содержит десять 2'-дезоксирибонуклеотидов и фланкирован сегментами-крыльями как на 5'-конце так и на 3'-конце, каждый включает сегмент по 5 нуклеозидов. Каждый нуклеозид на сегменте-крыле 5' и каждый нуклеозид на сегменте-крыле 3' содержит группу 2'-MOE. Все цитозиновые остатки на всем протяжении каждого олигонуклеотида являются 5-метилцитозинами. Межнуклеозидные

связи гэпмеров являются смешанными тиофосфатными и фосфодиэфирными связями. Межнуклеозидные связи каждого гэпмера представлены в столбце Связи, где 'o' обозначает фосфодиэфирную связь и 's' обозначает тиофосфатную связь.

«Сайт инициации» указывает на самый крайний 5'-нуклеозид на который нацелен гэпмер в последовательности гена человека. «Сайт терминации» указывает на самый крайний 3'-нуклеозид на который нацелен гэпмер в последовательности гена человека. Каждый антисмысловой олигонуклеотид, перечисленный в таблицах ниже, является нацеленным либо на последовательность мРНК C9ORF72, обозначенную в данном документе как SEQ ID №: 1 (№ доступа в базе данных GENBANK, NM_001256054.1), геномную последовательность C9ORF72 человека, обозначенную в данном документе как SEQ ID №: 2 (комплементарная последовательность из базы данных GENBANK № доступа, NT_008413.18, усеченная от нуклеозидов 27535000 до 27565000), № доступа в базе данных GENBANK, NM_018325.3 (включены в данный документ как SEQ ID №: 6), или все три. Сокращение «н/д» указывает на то, что данный антисмысловой олигонуклеотид не нацелен на эту конкретную последовательность гена.

Таблица 17.
Процент ингибирования C9ORF72 человека по сравнению с контролем PBS по антисмысловым олигонуклеотидам, нацеленным на SEQ ID №: 1, 2, и 6

ISIS №	SEQ ID №: 1 Сайт инициации	SEQ ID №: 2 Сайт инициации	SEQ ID №: 6 Сайт инициации	Последовательность	Связь	% ингибирования (LLC-MK2) Праймер Зонд RTS3750	% ингибирования (HepG2) Праймер Зонд RTS3905	SEQ ID №
576816	310	7990	215	GCCTTACTCTAGGACCAAGA	sssssssssssssssss	51	91	20
619343	н/д	1510	1	CCGCAACCGCAGCCCCGCCC	soooossssssssooss	0	96	332
619420	310	7990	215	GCCTTACTCTAGGACCAAGA	soooossssssssooss	59	100	20
625183	309	7989	214	CCTTACTCTAGGACCAAGAA	soooossssssssooss	27	92	484
625249	239	7919	144	AAAGCAATCTCTGTCTTGGC	soooossssssssooss	78	н.о.	465
625255	364	8044	269	AAGTTATTTCTCCATCACTG	soooossssssssooss	40	97	502
627833	321	8001	226	AGCCCAAATGTGCCTTACTC	soooossssssssooss	52	н.о.	487

627834	382	8062	287	GAGTGTGGTTGGCAAGAAAA	soooossssssssssooss	0	61	506
655126	н/д	1548	39	CGCCACCGCCTGCGCCTCCG	soooossssssssssooss	0	96	512
655127	н/д	1551	42	ACTCGCCACCGCCTGCGCCT	soooossssssssssooss	11	93	513
655128	н/д	н/д	45	TCCACTCGCCACCGCCTGCG	soooossssssssssooss	0	60	514
655129	н/д	н/д	48	ATATCCACTCGCCACCGCCT	soooossssssssssooss	1	79	515
655130	н/д	н/д	51	GAGATATCCACTCGCCACCG	soooossssssssssooss	8	45	516
655131*	167	7847	72	TCACATTATCCAAATGCTCC	soooossssssssssooss	36	88	441
655132*	170	7850	75	CTGTCACATTATCCAAATGC	soooossssssssssooss	20	79	442
655133*	173	7853	78	CAACTGTCACATTATCCAAA	soooossssssssssooss	31	82	443
655134*	176	7856	81	TTCCAACTGTCACATTATCC	soooossssssssssooss	43	90	444
655135*	180	7860	85	TGCATTCCAACTGTCACATT	soooossssssssssooss	69	94	445
655136*	183	7863	88	CACTGCATTCCAACTGTCAC	soooossssssssssooss	75	98	446
655137*	186	7866	91	CATCACTGCATTCCAACTGT	soooossssssssssooss	71	95	447
655138	189	7869	94	CGACATCACTGCATTCCAAC	soooossssssssssooss	85	н.о.	448
655139	192	7872	97	AGTCGACATCACTGCATTCC	soooossssssssssooss	89	н.о.	449
655140*	195	7875	100	AAGAGTCGACATCACTGCAT	soooossssssssssooss	81	100	450
655141*	198	7878	103	GCAAAGAGTCGACATCACTG	soooossssssssssooss	68	98	451
655142*	201	7881	106	TGGGCAAAGAGTCGACATCA	soooossssssssssooss	60	98	452
655143*	204	7884	109	CGGTGGGCAAAGAGTCGACA	soooossssssssssooss	69	99	453
655144*	207	7887	112	TGGCGGTGGGCAAAGAGTCG	soooossssssssssooss	60	97	454
655145*	211	7891	116	GAGATGGCGGTGGGCAAAGA	soooossssssssssooss	27	93	455
655146*	214	7894	119	CTGGAGATGGCGGTGGGCAA	soooossssssssssooss	56	99	456
655147*	218	7898	123	ACAGCTGGAGATGGCGGTGG	soooossssssssssooss	17	84	457
655148	221	7901	126	GCAACAGCTGGAGATGGCGG	soooossssssssssooss	34	н.о.	458
655149	224	7904	129	TTGGCAACAGCTGGAGATGG	soooossssssssssooss	27	н.о.	459
655150*	227	7907	132	GTCTTGGCAACAGCTGGAGA	soooossssssssssooss	52	99	460
655151	230	7910	135	TCTGTCTTGGCAACAGCTGG	soooossssssssssooss	60	н.о.	461
655152*	232	7912	137	TCTCTGTCTTGGCAACAGCT	soooossssssssssooss	65	98	462

655153*	236	7916	141	GCAATCTCTGTCTTGGCAAC	soooossssssssssooss	91	99	463
655154*	237	7917	142	AGCAATCTCTGTCTTGGCAA	soooossssssssssooss	87	99	464
655155*	242	7922	147	CTTAAAGCAATCTCTGTCTT	soooossssssssssooss	80	76	466
655156*	245	7925	150	CCACTTAAAGCAATCTCTGT	soooossssssssssooss	74	86	467
655157	267	7947	172	AGCTGCTAATAAAGGTGATT	soooossssssssssooss	27	90	468
655158	270	7950	175	AGTAGCTGCTAATAAAGGTG	soooossssssssssooss	17	87	469
655159	273	7953	178	AAAAGTAGCTGCTAATAAAG	soooossssssssssooss	6	48	470
655160	276	7956	181	AGCAAAAGTAGCTGCTAATA	soooossssssssssooss	3	87	471
655161	279	7959	184	GTAAGCAAAAGTAGCTGCTA	soooossssssssssooss	30	99	472
655162	282	7962	187	CCAGTAAGCAAAAGTAGCTG	soooossssssssssooss	24	85	473
655163	285	7965	190	GTCCCAGTAAGCAAAAGTAG	soooossssssssssooss	15	70	474
655164	286	7966	191	TGTCCCAGTAAGCAAAAGTA	soooossssssssssooss	5	60	475
655165	288	7968	193	ATTGTCCCAGTAAGCAAAAG	soooossssssssssooss	0	46	476
655166	290	7970	195	ATATTGTCCCAGTAAGCAAA	soooossssssssssooss	0	54	477
655167	291	7971	196	AATATTGTCCCAGTAAGCAA	soooossssssssssooss	16	60	478
655168	294	7974	199	AAGAATATTGTCCCAGTAAG	soooossssssssssooss	0	52	479
655169	297	7977	202	ACCAAGAATATTGTCCCAGT	soooossssssssssooss	20	82	480
655170	300	7980	205	AGGACCAAGAATATTGTCCC	soooossssssssssooss	17	54	481
655171	303	7983	208	TCTAGGACCAAGAATATTGT	soooossssssssssooss	0	36	482
655172	306	7986	211	TACTCTAGGACCAAGAATAT	soooossssssssssooss	10	43	483
655173	312	7992	217	GTGCCTTACTCTAGGACCAA	soooossssssssssooss	75	99	485
655174	315	7995	220	AATGTGCCTTACTCTAGGAC	soooossssssssssooss	47	98	486
655175	327	8007	232	CTTTGGAGCCCAAATGTGCC	soooossssssssssooss	21	86	488
655176	330	8010	235	TGTCTTTGGAGCCCAAATGT	soooossssssssssooss	21	88	489
655177	333	8013	238	TTCTGTCTTTGGAGCCCAAA	soooossssssssssooss	42	97	490
655178	334	8014	239	GTTCTGTCTTTGGAGCCCAA	soooossssssssssooss	66	99	491
655179	336	8016	241	CTGTTCTGTCTTTGGAGCCC	soooossssssssssooss	68	95	492
655180	339	8019	244	TACCTGTTCTGTCTTTGGAG	soooossssssssssooss	29	92	493

655181	342	8022	247	AAGTACCTGTTCTGTCTTTG	soooossssssssssooss	26	76	494
655182	345	8025	250	GAGAAGTACCTGTTCTGTCT	soooossssssssssooss	38	94	495
655183	348	8028	253	ACTGAGAAGTACCTGTTCTG	soooossssssssssooss	23	89	496
655184	350	8030	255	TCACTGAGAAGTACCTGTTC	soooossssssssssooss	19	83	497
655185	351	8031	256	ATCACTGAGAAGTACCTGTT	soooossssssssssooss	40	87	498
655186	354	8034	259	TCCATCACTGAGAAGTACCT	soooossssssssssooss	46	97	499
655187	358	8038	263	TTTCTCCATCACTGAGAAGT	soooossssssssssooss	36	94	500
655188	361	8041	266	TTATTTCTCCATCACTGAGA	soooossssssssssooss	9	82	501
655189	367	8047	272	GAAAAGTTATTTCTCCATCA	soooossssssssssooss	37	96	503
655190	376	8056	281	GGTTGGCAAGAAAAGTTATT	soooossssssssssooss	15	74	504
655191	379	8059	284	TGTGGTTGGCAAGAAAAGTT	soooossssssssssooss	15	62	505
655192	385	8065	290	TTAGAGTGTGGTTGGCAAGA	soooossssssssssooss	12	63	507
655193	388	8068	293	CATTTAGAGTGTGGTTGGCA	soooossssssssssooss	7	89	508
655194	389	8069	294	CCATTTAGAGTGTGGTTGGC	soooossssssssssooss	31	93	509
655195	394	8074	299	TTTCTCCATTTAGAGTGTGG	soooossssssssssooss	19	91	510
655196	397	8077	302	GGATTTCTCCATTTAGAGTG	soooossssssssssooss	8	82	511

Таблица 18.

Процент ингибирования C9ORF72 человека по сравнению с контролем PBS по антисмысловым олигонуклеотидам, нацеленным на SEQ ID №: 1, 2, и 6

ISIS №	SEQ ID №: 1 Сайт инициации	SEQ ID №: 2 Сайт инициации	SEQ ID №: 6 Сайт инициации	Последовательность	Связь	% ингибирования (LLC-MK2) Праймер Зонд RTS3750	% ингибирования (HepG2) Праймер Зонд RTS3905	SEQ ID №
576816	310	7990	215	GCCTTACTCTAGGACCAAGA	sssssssssssssssssss	55	97	20
619420	310	7990	215	GCCTTACTCTAGGACCAAGA	soooossssssssssooss	74	97	20
655197	403	8083	308	TTCGAAGGATTTCTCCATTT	soooossssssssssooss	14	87	517
655198	406	8086	311	CATTTCGAAGGATTTCTCCA	soooossssssssssooss	23	83	518
655199	409	8089	314	CTGCATTTCGAAGGATTTCT	soooossssssssssooss	42	97	519
655200	412	8092	317	TCTCTGCATTTCGAAGGATT	soooossssssssssooss	21	87	520

655201	415	8095	320	CACTCTCTGCATTTCGAAGG	soooossssssssooss	25	89	521
655202	418	8098	323	CACCACTCTCTGCATTTCGA	soooossssssssooss	54	96	522
655203	420	8100	325	AGCACCACTCTCTGCATTTC	soooossssssssooss	51	90	523
655204	421	8101	326	TAGCACCACTCTCTGCATTT	soooossssssssooss	28	94	524
655205	424	8104	329	CTATAGCACCACTCTCTGCA	soooossssssssooss	17	90	525
655206	427	8107	332	CATCTATAGCACCACTCTCT	soooossssssssooss	15	83	526
655207	433	8113	338	ACTTTACATCTATAGCACCA	soooossssssssooss	20	85	527
655208	436	8116	341	AAAACTTTACATCTATAGCA	soooossssssssooss	25	72	528
655209	443	8123	348	AAGACAAAAAACTTTACATC	soooossssssssooss	10	45	529
655210	444	8124	349	CAAGACAAAAAACTTTACAT	soooossssssssooss	0	56	530
655211	446	8126	351	GACAAGACAAAAAACTTTAC	soooossssssssooss	32	84	531
655212	449	8129	354	TCAGACAAGACAAAAACTT	soooossssssssooss	10	74	532
655213	451	8131	356	TTTCAGACAAGACAAAAAC	soooossssssssooss	7	54	533
655214	453	8133	358	CTTTTCAGACAAGACAAAAA	soooossssssssooss	7	57	534
655215	456	8136	361	TCCCTTTTCAGACAAGACAA	soooossssssssooss	32	91	535
655216	459	8139	364	CACTCCCTTTTCAGACAAGA	soooossssssssooss	39	91	536
655217	462	8142	367	AATCACTCCCTTTTCAGACA	soooossssssssooss	41	95	537
655218	465	8145	370	AATAATCACTCCCTTTTCAG	soooossssssssooss	13	63	538
655219	467	8147	372	ACAATAATCACTCCCTTTTC	soooossssssssooss	2	60	539
655220	468	8148	373	AACAATAATCACTCCCTTTT	soooossssssssooss	11	73	540
655221	471	8151	376	TGAAACAATAATCACTCCCT	soooossssssssooss	17	83	541
655222	474	8154	379	TAATGAAACAATAATCACTC	soooossssssssooss	1	79	542
655223	477	8157	382	GATTAATGAAACAATAATCA	soooossssssssooss	12	59	543
655224	482	8162	387	TCAAAGATTAATGAAACAAT	soooossssssssooss	0	9	544
655225	485	8165	390	CCATCAAAGATTAATGAAAC	soooossssssssooss	17	81	545
655226	488	8168	393	TTTCCATCAAAGATTAATGA	soooossssssssooss	14	87	546
655227	491	8171	396	CAGTTTCCATCAAAGATTAA	soooossssssssooss	7	69	547
655228	494	8174	399	TTCCAGTTTCCATCAAAGAT	soooossssssssooss	25	88	548

655229	497	8177	402	CCATTCCAGTTTCCATCAAA	soooossssssssssooss	44	90	549
655230	500	8180	405	TCCCCATTCCAGTTTCCATC	soooossssssssssooss	48	94	550
655231	503	8183	408	CGATCCCCATTCCAGTTTCC	soooossssssssssooss	54	96	551
655232	506	8186	411	CTGCGATCCCCATTCCAGTT	soooossssssssssooss	61	96	552
655233	509	8189	414	GTGCTGCGATCCCCATTCCA	soooossssssssssooss	63	100	553
655234	512	8192	417	TATGTGCTGCGATCCCCATT	soooossssssssssooss	34	94	554
655235	533	8213	438	GGAAGTATAATTGATAGTCC	soooossssssssssooss	25	91	555
655236	536	8216	441	TGTGGAAGTATAATTGATAG	soooossssssssssooss	13	66	556
655237	539	8219	444	GTCTGTGGAAGTATAATTGA	soooossssssssssooss	24	83	557
655238	542	8222	447	TCTGTCTGTGGAAGTATAAT	soooossssssssssooss	51	92	558
655239	545	8225	450	AGTTCTGTCTGTGGAAGTAT	soooossssssssssooss	42	96	559
655240	548	8228	453	CTAAGTTCTGTCTGTGGAAG	soooossssssssssooss	16	88	560
655241	551	8231	456	AAACTAAGTTCTGTCTGTGG	soooossssssssssooss	25	93	561
655242	554	8234	459	TAGAAACTAAGTTCTGTCTG	soooossssssssssooss	29	94	562
655243	557	8237	462	AGGTAGAAACTAAGTTCTGT	soooossssssssssooss	43	85	563
655244	560	8240	465	GGGAGGTAGAAACTAAGTTC	soooossssssssssooss	27	77	564
655245	563	8243	468	AGTGGGAGGTAGAAACTAAG	soooossssssssssooss	22	77	565
655246	566	8246	471	TGAAGTGGGAGGTAGAAACT	soooossssssssssooss	16	45	566
655247	569	8249	474	CTATGAAGTGGGAGGTAGAA	soooossssssssssooss	14	60	567
655248	572	8252	477	ACTCTATGAAGTGGGAGGTA	soooossssssssssooss	30	81	568
655249	574	8254	479	ACACTCTATGAAGTGGGAGG	soooossssssssssooss	34	94	569
655250	575	8255	480	CACACTCTATGAAGTGGGAG	soooossssssssssooss	46	98	570
655251	576	8256	481	ACACACTCTATGAAGTGGGA	soooossssssssssooss	20	94	571
655252	578	8258	483	ACACACACTCTATGAAGTGG	soooossssssssssooss	28	97	572
655253	581	8261	486	TCAACACACACTCTATGAAG	soooossssssssssooss	12	62	573
655254	584	8264	489	CTATCAACACACACTCTATG	soooossssssssssooss	6	68	574
655255	587	8267	492	AATCTATCAACACACACTCT	soooossssssssssooss	16	87	575
655256	590	8270	495	GTTAATCTATCAACACACAC	soooossssssssssooss	28	95	576

655257	592	8272	497	GTGTTAATCTATCAACACAC	soooossssssssssooss	15	76	577
655258	593	8273	498	TGTGTTAATCTATCAACACA	soooossssssssssooss	14	53	578
655259	595	8275	500	TATGTGTTAATCTATCAACA	soooossssssssssooss	11	78	579
655260	596	8276	501	ATATGTGTTAATCTATCAAC	soooossssssssssooss	25	79	580
655261	599	8279	504	ATTATATGTGTTAATCTATC	soooossssssssssooss	11	71	581
655262	602	8282	507	CGGATTATATGTGTTAATCT	soooossssssssssooss	21	91	582
655263	605	8285	510	TTCCGGATTATATGTGTTAA	soooossssssssssooss	15	88	583
655264	608	8288	513	CCTTTCCGGATTATATGTGT	soooossssssssssooss	12	83	584
655265	611	8291	516	CTTCCTTTCCGGATTATATG	soooossssssssssooss	1	69	585
655266	614	8294	519	ATTCTTCCTTTCCGGATTAT	soooossssssssssooss	15	76	586
655267	617	8297	522	CATATTCTTCCTTTCCGGAT	soooossssssssssooss	17	69	587
655268	620	8300	525	ATCCATATTCTTCCTTTCCG	soooossssssssssooss	21	67	588
655269	624	8304	529	ATGCATCCATATTCTTCCTT	soooossssssssssooss	5	73	589
655270	626	8306	531	TTATGCATCCATATTCTTCC	soooossssssssssooss	23	71	590
655271	629	н/д	534	TCCTTATGCATCCATATTCT	soooossssssssssooss	15	64	591
655272	632	н/д	537	CTTTCCTTATGCATCCATAT	soooossssssssssooss	24	66	592
655273	635	н/д	540	TGTCTTTCCTTATGCATCCA	soooossssssssssooss	37	76	593

Таблица 19.

Процент ингибирования C9ORF72 человека по сравнению с контролем PBS по антисмысловым олигонуклеотидам, нацеленным на SEQ ID №: 1, 2, и 6

ISIS №	SEQ ID №: 1 Сайт инициации	SEQ ID №: 2 Сайт инициации	SEQ ID №: 6 Сайт инициации	Последовательность	Связь	% ингибирования (LLC-MK2) Праймер Зонд RTS3750	% ингибирования (HepG2) Праймер Зонд RTS3905	SEQ ID №
576816	310	7990	215	GCCTTACTCTAGGACCAAGA	sssssssssssssssss	53	95	20
619253	н/д	1406	н/д	TACAGGCTGCGGTTGTTTCC	soooossssssssssooss	0	72	97
619293	н/д	1446	н/д	CCCGGCCCCTAGCGCGCGAC	soooossssssssssooss	0	95	98
619422	н/д	3452	н/д	GGTAACTTCAAACTCTTGGG	soooossssssssssooss	0	93	382
655329	н/д	2330	н/д	AGGACCTCCCTCCTGTTTCT	soooossssssssssooss	0	84	594

655330	н/д	2490	н/д	AGAAGTAATGCCAGACAGAT	soooossssssssssooss	0	75	595
655331	н/д	2901	н/д	CTTTGTTTCTCTGAAAGCAA	soooossssssssssooss	16	75	596
655332	н/д	3576	н/д	GTGGTTGGTCCACTGCTATT	soooossssssssssooss	28	94	597
655333	н/д	3801	н/д	TTGAGGGAAGCCAAGATTCA	soooossssssssssooss	10	77	598
655334	н/д	3975	н/д	AGAGCTGTACAATTATTTTA	soooossssssssssooss	13	90	599
655335	н/д	4725	н/д	GGTAATGACACTACTGCTGT	soooossssssssssooss	27	96	600
655336	н/д	5970	н/д	GATCCTAATCCTGTCTATGC	soooossssssssssooss	0	70	601
655337	н/д	7382	н/д	ACTTGTGGGTTGAATTGTGT	soooossssssssssooss	4	66	602
655338	н/д	8310	н/д	TACCTTATGCATCCATATTC	soooossssssssssooss	11	62	603
655339	н/д	8409	н/д	GATGTTCACTGCATATAATT	soooossssssssssooss	31	88	604
655340	н/д	8464	н/д	CCAGATGTATTTGTATCTAA	soooossssssssssooss	41	96	605
655341	н/д	8523	н/д	TAATGTGGAGCTACCATTTC	soooossssssssssooss	6	72	606
655342	н/д	8587	н/д	GCTCCCAAGAAGAATCCAGG	soooossssssssssooss	44	74	607
655343	н/д	8658	н/д	ACTTACACATAGTAGTAAGC	soooossssssssssooss	16	88	608
655344	н/д	8716	н/д	AAAGAGACCAAAGGCTACAT	soooossssssssssooss	4	82	609
655345	н/д	8785	н/д	GGAATTCTCTTGGGAACCAT	soooossssssssssooss	9	80	610
619420	310	7990	215	GCCTTACTCTAGGACCAAGA	soooossssssssssooss	51	98	20
655274	638	н/д	543	TCTTGTCTTTCCTTATGCAT	soooossssssssssooss	0	73	611
655275	641	н/д	546	TTTTCTTGTCTTTCCTTATG	soooossssssssssooss	10	61	612
625344	647	9413	552	TGGACATTTTCTTGTCTTTC	soooossssssssssooss	32	94	613
655276	650	9416	555	TTCTGGACATTTTCTTGTCT	soooossssssssssooss	8	79	614
655277	653	9419	558	ATCTTCTGGACATTTTCTTG	soooossssssssssooss	0	60	615
655278	655	9421	560	TAATCTTCTGGACATTTTCT	soooossssssssssooss	0	66	616
655279	659	9425	564	AAGATAATCTTCTGGACATT	soooossssssssssooss	5	72	617
655280	662	9428	567	TCTAAGATAATCTTCTGGAC	soooossssssssssooss	2	81	618
655281	665	9431	570	CCTTCTAAGATAATCTTCTG	soooossssssssssooss	0	19	619
655282	668	9434	573	GTGCCTTCTAAGATAATCTT	soooossssssssssooss	4	20	620
655283	671	9437	576	TCTGTGCCTTCTAAGATAAT	soooossssssssssooss	9	27	621

655284	674	9440	579	CTCTCTGTGCCTTCTAAGAT	soooossssssssssooss	0	35	622
655285	677	9443	582	ATTCTCTCTGTGCCTTCTAA	soooossssssssssooss	7	40	623
655286	680	9446	585	TCCATTCTCTCTGTGCCTTC	soooossssssssssooss	18	65	624
655287	683	9449	588	TCTTCCATTCTCTCTGTGCC	soooossssssssssooss	14	67	625
655288	686	9452	591	TGATCTTCCATTCTCTCTGT	soooossssssssssooss	7	65	626
655289	691	н/д	596	GACCCTGATCTTCCATTCTC	soooossssssssssooss	12	89	627
655290	694	н/д	599	TCTGACCCTGATCTTCCATT	soooossssssssssooss	13	81	628
655291	697	н/д	602	TACTCTGACCCTGATCTTCC	soooossssssssssooss	0	82	629
655292	700	н/д	605	TAATACTCTGACCCTGATCT	soooossssssssssooss	0	72	630
655293	703	н/д	608	GAATAATACTCTGACCCTGA	soooossssssssssooss	0	77	631
655294	709	12529	614	GCATTGGAATAATACTCTGA	soooossssssssssooss	0	79	632
655295	712	12532	617	TAAGCATTGGAATAATACTC	soooossssssssssooss	8	79	633
655296	715	12535	620	CAGTAAGCATTGGAATAATA	soooossssssssssooss	0	66	634
655297	718	12538	623	CTCCAGTAAGCATTGGAATA	soooossssssssssooss	12	78	635
655298	721	12541	626	CTTCTCCAGTAAGCATTGGA	soooossssssssssooss	0	81	636
655299	724	12544	629	TCACTTCTCCAGTAAGCATT	soooossssssssssooss	0	70	637
655300	727	12547	632	GAATCACTTCTCCAGTAAGC	soooossssssssssooss	0	75	638
655301	730	12550	635	CAGGAATCACTTCTCCAGTA	soooossssssssssooss	20	85	639
655302	733	12553	638	TTACAGGAATCACTTCTCCA	soooossssssssssooss	0	50	640
655303	736	12556	641	CCATTACAGGAATCACTTCT	soooossssssssssooss	0	57	641
655304	744	12564	649	AAGCAGTTCCATTACAGGAA	soooossssssssssooss	0	83	642
655305	747	12567	652	TGAAAGCAGTTCCATTACAG	soooossssssssssooss	0	55	643
655306	750	12570	655	AGATGAAAGCAGTTCCATTA	soooossssssssssooss	0	82	644
655307	753	12573	658	CATAGATGAAAGCAGTTCCA	soooossssssssssooss	2	83	645
655308	756	12576	661	TTTCATAGATGAAAGCAGTT	soooossssssssssooss	0	59	646
655309	762	12582	667	GTGTGATTTCATAGATGAAA	soooossssssssssooss	0	39	647
655310	766	12586	671	CACTGTGTGATTTCATAGAT	soooossssssssssooss	10	31	648
655311	769	12589	674	GAACACTGTGTGATTTCATA	soooossssssssssooss	0	80	649

655312	772	12592	677	CAGGAACACTGTGTGATTTC	soooossssssssssooss	0	53	650
655313	778	12598	683	TTTCTTCAGGAACACTGTGT	soooossssssssssooss	0	45	651
655314	781	12601	686	CTATTTCTTCAGGAACACTG	soooossssssssssooss	0	56	652
655315	784	н/д	689	TATCTATTTCTTCAGGAACA	soooossssssssssooss	0	75	653
655316	787	н/д	692	CTATATCTATTTCTTCAGGA	soooossssssssssooss	0	75	654
655317	790	н/д	695	CAGCTATATCTATTTCTTCA	soooossssssssssooss	23	89	655
655318	793	н/д	698	TATCAGCTATATCTATTTCT	soooossssssssssooss	7	80	656
655319	796	н/д	701	CTGTATCAGCTATATCTATT	soooossssssssssooss	34	86	657
655320	799	н/д	704	GTACTGTATCAGCTATATCT	soooossssssssssooss	42	88	658
655321	802	н/д	707	TGAGTACTGTATCAGCTATA	soooossssssssssooss	31	87	659
655322	805	13356	710	CATTGAGTACTGTATCAGCT	soooossssssssssooss	3	84	660
655323	808	13359	713	CATCATTGAGTACTGTATCA	soooossssssssssooss	5	88	661
655324	811	13362	716	CATCATCATTGAGTACTGTA	soooossssssssssooss	17	90	662
655325	814	13365	719	TATCATCATCATTGAGTACT	soooossssssssssooss	2	84	663
655326	817	13368	722	CAATATCATCATCATTGAGT	soooossssssssssooss	0	74	664
655327	822	13373	727	GTCACCAATATCATCATCAT	soooossssssssssooss	6	78	665
655328	848	13399	753	TTGAGAAGAAAGCCTTCATG	soooossssssssssooss	0	42	666
619421	3132	28251	3037	GGGACACTACAAGGTAGTAT	soooossssssssssooss	0	94	401

Таблица 20.

Процент ингибирования C9ORF72 человека по сравнению с контролем PBS по антисмысловым олигонуклеотидам, нацеленным на SEQ ID №: 1, 2, и 6

ISIS №	SEQ ID №: 1 Сайт инициации	SEQ ID №: 2 Сайт инициации	SEQ ID №: 6 Сайт инициации	Последовательность	Связь	% ингибирования (LLC-MK2) Праймер Зонд RTS3750	% ингибирования (HepG2) Праймер Зонд RTS3905	SEQ ID №
576816	310	7990	215	GCCTTACTCTAGGACCAAGA	sssssssssssssssss	49	97	20
655346	н/д	8861	н/д	ACTATACTGAAATGTAAATA	soooossssssssssooss	4	7	667
655347	н/д	8915	н/д	TATCAAACTGGAACACAGGA	soooossssssssssooss	16	53	668
655348	н/д	8965	н/д	TGGGCAAAAGCCTTTTAAAA	soooossssssssssooss	13	63	669

655349	н/д	9017	н/д	GCAAACATAGTAAAAAATTA	soooossssssssssooss	6	7	670
655350	н/д	9067	н/д	TTCTCCTGATTTTAAGAGTT	soooossssssssssooss	39	90	671
655351	н/д	9117	н/д	AAGAATGACTTGCACTTTTC	soooossssssssssooss	25	100	672
655352	н/д	9173	н/д	AAAGATAACTTCACAGAAAA	soooossssssssssooss	13	10	673
655353	н/д	9286	н/д	CTTTCTACTTTAGGGAAAAA	soooossssssssssooss	16	64	674
655354	н/д	9336	н/д	TTTTTCAATAGACATGTTCT	soooossssssssssooss	19	81	675
655355	н/д	9403	н/д	CTTGTCTTTCCTGAGCAAGA	soooossssssssssooss	8	54	676
655356	н/д	9455	н/д	ACCTGATCTTCCATTCTCTC	soooossssssssssooss	22	81	677
655357	н/д	9576	н/д	CTCCATAAAAGCTCCATTAA	soooossssssssssooss	34	52	678
655358	н/д	9640	н/д	TGTTTACTGATTTAACTCTT	soooossssssssssooss	34	83	679
655359	н/д	9696	н/д	AACAGAAAAAAAAAGGGAGC	soooossssssssssooss	18	22	680
655360	н/д	9772	н/д	GTACCTTAAAGAACATATCA	soooossssssssssooss	34	100	681
655361	н/д	9920	н/д	AAATGTAAATTGCATGAGTC	soooossssssssssooss	7	100	682
655362	н/д	9970	н/д	GGGTAAGAAATATCACTGAC	soooossssssssssooss	43	63	683
655363	н/д	10055	н/д	AACCATGCTTCTCAAACTCT	soooossssssssssooss	29	75	684
655364	н/д	10122	н/д	AAGAACTTCTCTGCTTTACA	soooossssssssssooss	13	68	685
655365	н/д	10172	н/д	AATGGAAGTAAAAGTGAAGA	soooossssssssssooss	7	13	686
655366	н/д	10233	н/д	AACAGCCATGTTTAAAATAT	soooossssssssssooss	15	37	687
655367	н/д	10283	н/д	TTAAAGTATCATCTGTCTCA	soooossssssssssooss	34	74	688
655368	н/д	10364	н/д	CAATTTGGTAAAGGAGATCA	soooossssssssssooss	6	48	689
655369	н/д	10418	н/д	ACACAGAATAACTGTCTCTG	soooossssssssssooss	16	64	690
655370	н/д	10491	н/д	GCTTATTGACCAGCAAATAA	soooossssssssssooss	22	69	691
655371	н/д	10615	н/д	CCCAGTAAAAGCAGAATTTT	soooossssssssssooss	24	57	692
655372	н/д	10665	н/д	ATTAATAGTAGTCAACTTAA	soooossssssssssooss	20	10	693
655373	н/д	10730	н/д	ACTTGAACTTCTCAGCAGTA	soooossssssssssooss	25	62	694
655374	н/д	10786	н/д	AGAAGAGGCTCTAAAAGAAA	soooossssssssssooss	7	59	695
655375	н/д	10970	н/д	AAAGGCAACTCCTCCTTTTC	soooossssssssssooss	13	78	696
655376	н/д	11020	н/д	ACAGTATTGTTCAAAATAAA	soooossssssssssooss	18	100	697

655377	н/д	11070	н/д	CAGATGACAGCTACAACTGA	soooossssssssssooss	16	49	698
655378	н/д	11121	н/д	GAATAATGACTAGATCCGTG	soooossssssssssooss	26	88	699
655379	н/д	11171	н/д	ATAATTATCATGCCTGTTTA	soooossssssssssooss	22	80	700
655380	н/д	11221	н/д	CTTTAGTAACCTCCACAACT	soooossssssssssooss	19	26	701
655381	н/д	11313	н/д	GAATTTAAATGTGATGCTAC	soooossssssssssooss	15	49	702
655382	н/д	11385	н/д	TGTCAGACCCAGGGCCATTT	soooossssssssssooss	40	83	703
655383	н/д	11445	н/д	ACTTATTTTATGAAATGATT	soooossssssssssooss	7	3	704
655384	н/д	11513	н/д	TTTTAGCTAAACATATTTTT	soooossssssssssooss	2	1	705
655385	н/д	11591	н/д	CAGTCTCATCAGTTTTGTGA	soooossssssssssooss	33	83	706
655386	н/д	11641	н/д	TGTAAAGTGTCTCAAATATG	soooossssssssssooss	21	39	707
655387	н/д	11711	н/д	CTTGAAATTGTAATTTTGAA	soooossssssssssooss	14	42	708
655388	н/д	11798	н/д	AATCAAAATCAGCACATATA	soooossssssssssooss	8	46	709
655389	н/д	11871	н/д	ACCAAATAGGTAAGGAAAAC	soooossssssssssooss	9	32	710
655390	н/д	11978	н/д	AAAGATCTCCTTTAAAATTT	soooossssssssssooss	11	29	711
655391	н/д	12053	н/д	CTTTAGAGAGTATGGAATCA	soooossssssssssooss	22	71	712
655392	н/д	12334	н/д	CAAAGCTCACTTTTATTCTT	soooossssssssssooss	25	70	713
655393	н/д	12384	н/д	ACACAGTATCAAACAAGTCT	soooossssssssssooss	29	45	714
655394	н/д	12459	н/д	AAGCTGGGCAATAAAAAATA	soooossssssssssooss	0	24	715
655395	н/д	12513	н/д	CTGACCCTGCACAATAAAGT	soooossssssssssooss	17	0	716
655396	н/д	12604	н/д	CATCTATTTCTTCAGGAACA	soooossssssssssooss	21	74	717
655397	н/д	12681	н/д	GAATATTAATAATATACATA	soooossssssssssooss	0	16	718
655398	н/д	12765	н/д	AGGATTTTGTGTGTGCTTAT	soooossssssssssooss	30	65	719
655399	н/д	12855	н/д	TTTTAGGAATTATAAAAGTA	soooossssssssssooss	7	61	720
655400	н/д	12924	н/д	ACACAGTTTTGTTTCAAAAG	soooossssssssssooss	13	61	721
655401	н/д	12978	н/д	GGAAACTAAATTTGTGACTA	soooossssssssssooss	21	56	722
655402	н/д	13028	н/д	CTCTTAACACTCATAGTGTG	soooossssssssssooss	13	52	723
655403	н/д	13084	н/д	GAGACTAACCTAAATGACAA	soooossssssssssooss	20	35	724
655404	н/д	13159	н/д	CAAATGTGAAAGCTGGTCAA	soooossssssssssooss	8	100	725

655405	н/д	13237	н/д	TAACACACTGCCTTCATTTC	soooossssssssssooss	17	32	726
655406	н/д	13337	н/д	TATCTAAAATGCATCAAAAA	soooossssssssssooss	2	6	727
655407	н/д	13400	н/д	CTTGAGAAGAAAGCCTTCAT	soooossssssssssooss	23	42	728
655408	н/д	13471	н/д	CCAAATCTTGTCATAGGTGA	soooossssssssssooss	42	95	729
655409	н/д	13550	н/д	TAACACAAATTTAAGCAACA	soooossssssssssooss	21	55	730
655410	н/д	13603	н/д	AAATAGCAAATGGAATAACA	soooossssssssssooss	14	55	731
655411	н/д	13662	н/д	AAACCAGAATCAAGCAAGGG	soooossssssssssooss	27	73	732
655412	н/д	13722	н/д	CATCTACAGTACAACTTAAT	soooossssssssssooss	13	100	733
655413	н/д	13773	н/д	AGATCAGTATAAATATGAAT	soooossssssssssooss	1	43	734
655414	н/д	13823	н/д	GTTTAAGGGCACAAACTCTT	soooossssssssssooss	27	78	735
655415	н/д	13884	н/д	AGGTGTATAGAGAATTCAGG	soooossssssssssooss	43	89	736
655416	н/д	13955	н/д	TACTCAATGCTTATAACAAC	soooossssssssssooss	26	84	737
655417	н/д	14089	н/д	GGAACTAACATGTAGGCACT	soooossssssssssooss	66	100	738
655418	н/д	14213	н/д	CATAAAAGTGAATACTTTAT	soooossssssssssooss	13	0	739
655419	н/д	14281	н/д	AGGCTCTTAGGTTAAACACA	soooossssssssssooss	16	79	740
655420	н/д	14331	н/д	GCTGACACTGAACAGATACA	soooossssssssssooss	52	84	741
655421	н/д	14392	н/д	CATGTAGAGAGATTAAGTGA	soooossssssssssooss	27	42	742
655422	н/д	14452	н/д	ATCATTTAATTAATGTATTT	soooossssssssssooss	13	0	743
619420	310	7990	215	GCCTTACTCTAGGACCAAGA	soooossssssssssooss	76	98	20

Пример 5: Дозозависимое антисмысловое ингибирование мРНК C9ORF72 человека в LLC-MK2

Антисмысловые олигонуклеотиды из исследования, описанного выше, проявившие значительное ингибирование мРНК C9ORF72 in vitro, были выбраны и испытаны в различных дозах на клетках LLC-MK2. ISIS 576816, ранее испытанная в заявке США №61/714,132, поданной 15 октября 2012 г., была использована в качестве эталона олигонуклеотида. Клетки высадили на планшеты в плотности 20000 клеток на лунку и трансфецировали с применением электропорации с помощью концентраций антисмыслового олигонуклеотида 0,33 мкМ, 1,00 мкМ, 3,00 мкМ, или 9,00 мкМ. По прошествии периода обработки в течение приблизительно 16 часов РНК выделили из клеток и измерили уровни мРНК C9ORF72 методом количественной ПЦР в режиме реального времен. Для измерения уровней суммарной мРНК C9ORF72 использовали набор RTS3750 праймеров-зондов для последовательности C9ORF72 человека. Уровни мРНК C9ORF72 скорректировали в соответствии с суммарным содержанием РНК, измеренным с помощью красителя RIBOGREEN®. Результаты представлены в виде процента ингибирования уровней C9ORF72, по сравнению с необработанными контрольными клетками.

Как показано в Таблице 21, уровни общей мРНК C9ORF72 были снижены дозозависимым способом в обработанных антисмысловыми олигонуклеотидами клетках.

Таблица 21.

Дозозависимое ингибирование уровней транскрипта общей мРНК C9ORF72 в клетках LLC-MK2

ISIS №	0,33 мкМ	1,00 мкМ	3,00 мкМ	9,00 мкМ
576816	0	33	55	66
619411	15	43	67	87
619412	9	30	55	84
619413	17	27	58	79
619414	13	49	75	83
619415	15	41	62	57
619416	29	47	70	81
619420	17	49	70	85
619423	25	52	71	82
627833	4	31	63	82
655173	37	72	86	90
655178	9	35	71	86
655179	30	50	52	84
655202	1	12	41	72
655231	0	28	43	71
655232	17	45	64	76
655233	19	30	62	80
655420	24	28	49	78

Антисмысловые олигонуклеотиды были выбраны и протестированы в различных дозах в клетках HepG2. ISIS 576816, ранее испытанная в заявке США №61/714132, поданной 15 октября 2012 г., была использована в качестве эталона олигонуклеотида. Клетки высадили на планшеты в плотности 20000 клеток на лунку и трансфецировали с применением электропорации с помощью концентраций антисмыслового олигонуклеотида 0,11 мкМ, 0,33 мкМ. 1,00 мкМ. или 3,00 мкМ. По прошествии периода обработки в течение приблизительно

16 часов РНК выделили из клеток и измерили уровни мРНК C9ORF72 методом количественной ПЦР в режиме реального времен. Для измерения уровней суммарной мРНК C9ORF72 использовали набор RTS3750 праймеров-зондов для последовательности C9ORF72 человека. Уровни мРНК C9ORF72 скорректировали в соответствии с суммарным содержанием РНК, измеренным с помощью красителя RIBOGREEN®. Результаты представлены в виде процента ингибирования уровней C9ORF72, по сравнению с необработанными контрольными клетками.

Как показано в Таблице 22, уровни общей мРНК C9ORF72 были снижены дозозависимым способом в обработанных антисмысловыми олигонуклеотидами клетках.

Таблица 22.

Дозозависимое ингибирование уровней транскрипта общей мРНК C9ORF72 в клетках HepG2.

ISIS №	0,11 мкМ	0,33 мкМ	1,00 мкМ	3,00 мкМ
576816	16	32	71	90
619411	11	41	71	91
619412	24	44	79	92
619413	0	18	59	84
619414	16	51	76	92
619415	16	38	72	85
619416	16	36	47	80
619420	15	47	75	91
619423	24	50	81	89
627833	0	29	69	90
655173	24	56	88	96
655178	25	48	81	92
655179	16	43	79	87
655202	17	19	61	84
655231	14	45	68	84
655232	13	38	69	79
655233	17	30	65	86
655420	19	35	60	86

Пример 6: Создание 5-8-5 MOE гэпмеров и дезокси, MOE, и cEt со смешанными остовами олигонуклеотидов, нацеленных на C9ORF72 человека

Антисмысловые олигонуклеотиды были сконструированы для нацеливания на нуклеиновую кислоту C9ORF72. Недавно разработанные химерные антисмысловые олигонуклеотиды в Таблицах ниже, были разработаны как 5-8-5 MOE гэпмеры, 5-10-5 MOE гэпмеры, или дезокси, MOE, и cEt гэпмеры.

Гэпмеры 5-8-5 MOE составлены из 18 нуклеозидов в длину, причем центральный гэп-сегмент содержит восемь 2'-дезоксирибонуклеотидов и фланкирован сегментами-крыльями на 5' направлении и 3' направлении, каждый сегмент включает 5 нуклеозидов. Каждый нуклеозид на сегменте-крыле 5' и каждый нуклеозид на сегменте-крыле 3' несут модификацию 2'-MOE. Связи между нуклеозидами описаны в колонке Связь, 'o' обозначает фосфодиэфирную связь и 's' обозначает тиофосфатную связь. Все цитозиновые остатки на всем протяжении каждого гэпмера являются 5-метилцитозинами.

Гэпмеры 5-10-5 MOE составлены из 20 нуклеозидов в длину, причем центральный гэп-сегмент содержит десять 2'-дезоксирибонуклеотидов и фланкирован сегментами-крыльями на 5' направлении и 3' направлении, каждый сегмент включает 5 нуклеозидов. Каждый нуклеозид на сегменте-крыле 5' и каждый нуклеозид на сегменте-крыле 3' несут модификацию 2'-MOE. Связи между нуклеозидами описаны в колонке Связь, 'o' обозначает фосфодиэфирную связь и 's' обозначает тиофосфатную связь. Все цитозиновые остатки на всем протяжении каждого гэпмера являются 5-метилцитозинами.

Дезокси, MOE, и cEt олигонуклеотиды составлены из 17 нуклеозидов в длину, причем нуклеозид имеет либо модификацию сахара MOE, модификацию сахара cEt, или сахара дезоксирибозы. В колонке «Химия» описаны модификации сахара каждого олигонуклеотида; 'k' обозначает cEt нуклеозиды; d' обозначает дезоксирибонуклеозиды, число обозначает количество дезоксирибонуклеозидов; и 'e' обозначает 2'-MOE нуклеозид. Межнуклеозидные связи на всем протяжении каждого гэпмера представляют собой либо тиофосфатные связи или фосфодиэфирные связи. Связи между нуклеозидами описаны в колонке Связь, 'o' обозначает фосфодиэфирную связь и V обозначает

тиофосфатную связь. Все цитозиновые остатки на всем протяжении каждого гэпмера являются 5-метилцитозинами.

«Сайт инициации» указывает на самый крайний 5'-нуклеозид последовательности гена человека, на который нацелен антисмысловой олигонуклеотид. «Сайт терминации» указывает на самый крайний 3'-нуклеозид на который нацелен антисмысловой олигонуклеотид в последовательности гена человека. Каждый антисмысловой олигонуклеотид, перечисленный в Таблицах 23-29 ниже, нацеленный на генетическую последовательность C9ORF72 человека, обозначен в данном документе как SEQ ID №: 2 (комплементарная последовательность из базы данных GENBANK № доступа NT_008413.18, усеченные от нуклеозидов 27535000 до 27565000). Таблица 30 представляет 5-10-5 гэпмер, который нацелен на мРНК последовательность C9ORF72, SEQ ID №: 1 (№ доступа в базе данных GENBANK NM_001256054.1).

Таблица 23.

5-8-5 MOE гэпмеры нацеливаются на SEQ ID №: 2

ISIS №	Последовательность	Связь	SEQ ID №: 2 Сайт инициации	SEQ ID №: 2 Сайт терминации	SEQ ID №
672581	GTGAGAGCAAGTAGTGGG	sooossssssssooss	1326	1343	744
672582	TGTGAGAGCAAGTAGTGG	sooossssssssooss	1327	1344	745
672583	CTGTGAGAGCAAGTAGTG	sooossssssssooss	1328	1345	746
672584	ACTGTGAGAGCAAGTAGT	sooossssssssooss	1329	1346	747
672585	TACTGTGAGAGCAAGTAG	sooossssssssooss	1330	1347	748
672586	GTACTGTGAGAGCAAGTA	sooossssssssooss	1331	1348	749
672587	AGTACTGTGAGAGCAAGT	sooossssssssooss	1332	1349	750
672588	GAGTACTGTGAGAGCAAG	sooossssssssooss	1333	1350	751
672589	CGAGTACTGTGAGAGCAA	sooossssssssooss	1334	1351	752
672590	GCGAGTACTGTGAGAGCA	sooossssssssooss	1335	1352	753
672591	AGCGAGTACTGTGAGAGC	sooossssssssooss	1336	1353	754
672592	CAGCGAGTACTGTGAGAG	sooossssssssooss	1337	1354	755
672593	TCAGCGAGTACTGTGAGA	sooossssssssooss	1338	1355	756
672594	CTCAGCGAGTACTGTGAG	sooossssssssooss	1339	1356	757
672595	CCTCAGCGAGTACTGTGA	sooossssssssooss	1340	1357	758
672596	CCCTCAGCGAGTACTGTG	sooossssssssooss	1341	1358	759
672597	ACCCTCAGCGAGTACTGT	sooossssssssooss	1342	1359	760
672598	CACCCTCAGCGAGTACTG	sooossssssssooss	1343	1360	761
672599	TCACCCTCAGCGAGTACT	sooossssssssooss	1344	1361	762
672600	TTCACCCTCAGCGAGTAC	sooossssssssooss	1345	1362	763
672601	GTTCACCCTCAGCGAGTA	sooossssssssooss	1346	1363	764
672602	TGTTCACCCTCAGCGAGT	sooossssssssooss	1347	1364	765
672603	TTGTTCACCCTCAGCGAG	sooossssssssooss	1348	1365	766
672604	CTTGTTCACCCTCAGCGA	sooossssssssooss	1349	1366	767

672605	TCTTGTTCACCCTCAGCG	sooossssssssooss	1350	1367	768
672606	TTCTTGTTCACCCTCAGC	sooossssssssooss	1351	1368	769
672607	TTTCTTGTTCACCCTCAG	sooossssssssooss	1352	1369	770
672608	TTTTCTTGTTCACCCTCA	sooossssssssooss	1353	1370	771
672609	CTTTTCTTGTTCACCCTC	sooossssssssooss	1354	1371	772
672610	TCTTTTCTTGTTCACCCT	sooossssssssooss	1355	1372	773
672611	GTCTTTTCTTGTTCACCC	sooossssssssooss	1356	1373	774
672612	GGTCTTTTCTTGTTCACC	sooossssssssooss	1357	1374	775
672613	AGGTCTTTTCTTGTTCAC	sooossssssssooss	1358	1375	776
672614	CAGGTCTTTTCTTGTTCA	sooossssssssooss	1359	1376	777
672615	TCAGGTCTTTTCTTGTTC	sooossssssssooss	1360	1377	778
672616	ATCAGGTCTTTTCTTGTT	sooossssssssooss	1361	1378	779
672617	TATCAGGTCTTTTCTTGT	sooossssssssooss	1362	1379	780
672618	TTATCAGGTCTTTTCTTG	sooossssssssooss	1363	1380	781
672619	TTTATCAGGTCTTTTCTT	sooossssssssooss	1364	1381	782
672620	AATCTTTATCAGGTCTTT	sooossssssssooss	1368	1385	783
672621	TAATCTTTATCAGGTCTT	sooossssssssooss	1369	1386	784
672622	TTAATCTTTATCAGGTCT	sooossssssssooss	1370	1387	785
672623	GTTAATCTTTATCAGGTC	sooossssssssooss	1371	1388	786
672624	GGTTAATCTTTATCAGGT	sooossssssssooss	1372	1389	787
672625	TGGTTAATCTTTATCAGG	sooossssssssooss	1373	1390	788
672626	CTGGTTAATCTTTATCAG	sooossssssssooss	1374	1391	789
672627	TCTGGTTAATCTTTATCA	sooossssssssooss	1375	1392	790
672628	TTCTGGTTAATCTTTATC	sooossssssssooss	1376	1393	791
672629	TCCCTCCTTGTTTTCTTC	sooossssssssooss	1391	1408	792
672630	TTTCCCTCCTTGTTTTCT	sooossssssssooss	1393	1410	793
672631	GTTTCCCTCCTTGTTTTC	sooossssssssooss	1394	1411	794
672632	TGTTTCCCTCCTTGTTTT	sooossssssssooss	1395	1412	795
672633	TTGTTTCCCTCCTTGTTT	sooossssssssooss	1396	1413	796
672634	GTTGTTTCCCTCCTTGTT	sooossssssssooss	1397	1414	797
672635	GGTTGTTTCCCTCCTTGT	sooossssssssooss	1398	1415	798
672636	CGGTTGTTTCCCTCCTTG	sooossssssssooss	1399	1416	799
672637	GCGGTTGTTTCCCTCCTT	sooossssssssooss	1400	1417	800
672638	TGCGGTTGTTTCCCTCCT	sooossssssssooss	1401	1418	801
672639	CTGCGGTTGTTTCCCTCC	sooossssssssooss	1402	1419	802
672640	GCTGCGGTTGTTTCCCTC	sooossssssssooss	1403	1420	803
672641	GGCTGCGGTTGTTTCCCT	sooossssssssooss	1404	1421	804
672642	AGGCTGCGGTTGTTTCCC	sooossssssssooss	1405	1422	805
672643	CAGGCTGCGGTTGTTTCC	sooossssssssooss	1406	1423	806
672644	ACAGGCTGCGGTTGTTTC	sooossssssssooss	1407	1424	807
672645	TACAGGCTGCGGTTGTTT	sooossssssssooss	1408	1425	808

672646	CTACAGGCTGCGGTTGTT	sooossssssssooss	1409	1426	809
672647	GCTACAGGCTGCGGTTGT	sooossssssssooss	1410	1427	810
672648	TGCTACAGGCTGCGGTTG	sooossssssssooss	1411	1428	811
672649	TTGCTACAGGCTGCGGTT	sooossssssssooss	1412	1429	812
672650	CTTGCTACAGGCTGCGGT	sooossssssssooss	1413	1430	813
672651	GCTTGCTACAGGCTGCGG	sooossssssssooss	1414	1431	814
672652	AGCTTGCTACAGGCTGCG	sooossssssssooss	1415	1432	815
672653	GAGCTTGCTACAGGCTGC	sooossssssssooss	1416	1433	816
672654	AGAGCTTGCTACAGGCTG	sooossssssssooss	1417	1434	817
672655	CAGAGCTTGCTACAGGCT	sooossssssssooss	1418	1435	818
672656	CCAGAGCTTGCTACAGGC	sooossssssssooss	1419	1436	819
672657	TCCAGAGCTTGCTACAGG	sooossssssssooss	1420	1437	820
672658	TTCCAGAGCTTGCTACAG	sooossssssssooss	1421	1438	821
672659	GTTCCAGAGCTTGCTACA	sooossssssssooss	1422	1439	822
672660	AGTTCCAGAGCTTGCTAC	sooossssssssooss	1423	1440	823
672661	GAGTTCCAGAGCTTGCTA	sooossssssssooss	1424	1441	824
672662	TGAGTTCCAGAGCTTGCT	sooossssssssooss	1425	1442	825
672663	CTGAGTTCCAGAGCTTGC	sooossssssssooss	1426	1443	826
672664	CCTGAGTTCCAGAGCTTG	sooossssssssooss	1427	1444	827
672665	TCCTGAGTTCCAGAGCTT	sooossssssssooss	1428	1445	828
672666	CTCCTGAGTTCCAGAGCT	sooossssssssooss	1429	1446	829
672667	ACTCCTGAGTTCCAGAGC	sooossssssssooss	1430	1447	830
672668	GACTCCTGAGTTCCAGAG	sooossssssssooss	1431	1448	831
672669	CGACTCCTGAGTTCCAGA	sooossssssssooss	1432	1449	832
672670	GCGACTCCTGAGTTCCAG	sooossssssssooss	1433	1450	833
672671	CGCGACTCCTGAGTTCCA	sooossssssssooss	1434	1451	834
672672	GCGCGACTCCTGAGTTCC	sooossssssssooss	1435	1452	835
672673	CGCGCGACTCCTGAGTTC	sooossssssssooss	1436	1453	836
672674	GCGCGCGACTCCTGAGTT	sooossssssssooss	1437	1454	837
672675	AGCGCGCGACTCCTGAGT	sooossssssssooss	1438	1455	838
672676	TAGCGCGCGACTCCTGAG	sooossssssssooss	1439	1456	839
672677	CTAGCGCGCGACTCCTGA	sooossssssssooss	1440	1457	840
672678	CCTAGCGCGCGACTCCTG	sooossssssssooss	1441	1458	841
672679	CCCTAGCGCGCGACTCCT	sooossssssssooss	1442	1459	842
672680	CCCCTAGCGCGCGACTCC	sooossssssssooss	1443	1460	843
672681	GCCCCTAGCGCGCGACTC	sooossssssssooss	1444	1461	844
672682	GGCCCCTAGCGCGCGACT	sooossssssssooss	1445	1462	845
672683	CGGCCCCTAGCGCGCGAC	sooossssssssooss	1446	1463	846
672684	CCGGCCCCTAGCGCGCGA	sooossssssssooss	1447	1464	847
672685	CCCGGCCCCTAGCGCGCG	sooossssssssooss	1448	1465	848
672686	CCCCGGCCCCTAGCGCGC	sooossssssssooss	1449	1466	849

672687	GCCCCGGCCCCTAGCGCG	sooossssssssooss	1450	1467	850
672688	GGCCCCGGCCCCTAGCGC	sooossssssssooss	1451	1468	851
672689	CGGCCCCGGCCCCTAGCG	sooossssssssooss	1452	1469	852
672690	CCGGCCCCGGCCCCTAGC	sooossssssssooss	1453	1470	853
672691	CCCGGCCCCGGCCCCTAG	sooossssssssooss	1454	1471	854
672692	CCCCGGCCCCGGCCCCTA	sooossssssssooss	1455	1472	855
672693	ACGCCCCGGCCCCGGCCC	sooossssssssooss	1464	1481	856
672694	CACGCCCCGGCCCCGGCC	sooossssssssooss	1465	1482	857
672695	CCACGCCCCGGCCCCGGC	sooossssssssooss	1466	1483	858
672696	ACCACGCCCCGGCCCCGG	sooossssssssooss	1467	1484	859
672697	GACCACGCCCCGGCCCCG	sooossssssssooss	1468	1485	860
672698	CGACCACGCCCCGGCCCC	sooossssssssooss	1469	1486	861
672699	CCGACCACGCCCCGGCCC	sooossssssssooss	1470	1487	862
672700	CCCGACCACGCCCCGGCC	sooossssssssooss	1471	1488	863
672701	CCCCGACCACGCCCCGGC	sooossssssssooss	1472	1489	864
672702	GCCCCGACCACGCCCCGG	sooossssssssooss	1473	1490	865
672703	CGCCCCGACCACGCCCCG	sooossssssssooss	1474	1491	866
672704	CCGCCCCGACCACGCCCC	sooossssssssooss	1475	1492	867
672705	CCCGCCCCGACCACGCCC	sooossssssssooss	1476	1493	868
672706	GCCCGCCCCGACCACGCC	sooossssssssooss	1477	1494	869
672707	GGCCCGCCCCGACCACGC	sooossssssssooss	1478	1495	870
672708	GGGCCCGCCCCGACCACG	sooossssssssooss	1479	1496	871
672709	CGGGCCCGCCCCGACCAC	sooossssssssooss	1480	1497	872
672710	CCGGGCCCGCCCCGACCA	sooossssssssooss	1481	1498	873
672711	CCCGGGCCCGCCCCGACC	sooossssssssooss	1482	1499	874
672712	CCCCGGGCCCGCCCCGAC	sooossssssssooss	1483	1500	875
672713	AGCCCCGCCCCGGGCCCG	sooossssssssooss	1502	1519	876
672714	CAGCCCCGCCCCGGGCCC	sooossssssssooss	1503	1520	877
672715	GCAGCCCCGCCCCGGGCC	sooossssssssooss	1504	1521	878
672716	CGCAGCCCCGCCCCGGGC	sooossssssssooss	1505	1522	879
672717	CCGCAGCCCCGCCCCGGG	sooossssssssooss	1506	1523	880
672718	ACCGCAGCCCCGCCCCGG	sooossssssssooss	1507	1524	881
672719	AACCGCAGCCCCGCCCCG	sooossssssssooss	1508	1525	882
672720	CAACCGCAGCCCCGCCCC	sooossssssssooss	1509	1526	883
672721	GCAACCGCAGCCCCGCCC	sooossssssssooss	1510	1527	884
672722	CGCAACCGCAGCCCCGCC	sooossssssssooss	1511	1528	885
672723	CCGCAACCGCAGCCCCGC	sooossssssssooss	1512	1529	886
672724	ACCGCAACCGCAGCCCCG	sooossssssssooss	1513	1530	887
672725	CACCGCAACCGCAGCCCC	sooossssssssooss	1514	1531	888
672726	GCACCGCAACCGCAGCCC	sooossssssssooss	1515	1532	889
672727	GGCACCGCAACCGCAGCC	sooossssssssooss	1516	1533	890

672728	AGGCACCGCAACCGCAGC	sooossssssssooss	1517	1534	891
672729	CAGGCACCGCAACCGCAG	sooossssssssooss	1518	1535	892
672730	GCAGGCACCGCAACCGCA	sooossssssssooss	1519	1536	893
672731	CGCAGGCACCGCAACCGC	sooossssssssooss	1520	1537	894
672732	GCGCAGGCACCGCAACCG	sooossssssssooss	1521	1538	895
672733	GGCGCAGGCACCGCAACC	sooossssssssooss	1522	1539	896
672734	GGGCGCAGGCACCGCAAC	sooossssssssooss	1523	1540	897

Таблица 24.

Дезокси, MOE и cEt олигонуклеотиды, нацеленные на SEQ ID №: 2

ISIS №	Последовательность	Химия	Связь	SEQ ID №: 2 Сайт инициации	SEQ ID №: 2 Сайт терминации	SEQ ID №
672735	TGAGAGCAAGTAGTGGG	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1326	1342	898
672736	GTGAGAGCAAGTAGTGG	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1327	1343	899
672737	TGTGAGAGCAAGTAGTG	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1328	1344	900
672738	CTGTGAGAGCAAGTAGT	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1329	1345	901
672739	ACTGTGAGAGCAAGTAG	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1330	1346	902
672740	TACTGTGAGAGCAAGTA	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1331	1347	903
672741	GTACTGTGAGAGCAAGT	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1332	1348	904
672742	AGTACTGTGAGAGCAAG	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1333	1349	905
672743	GAGTACTGTGAGAGCAA	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1334	1350	906
672744	CGAGTACTGTGAGAGCA	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1335	1351	907
672745	GCGAGTACTGTGAGAGC	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1336	1352	908
672746	AGCGAGTACTGTGAGAG	eeekk-d7-	soosssssssssooss	1337	1353	909

		kkeee				
672747	CAGCGAGTACTGTGAGA	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1338	1354	910
672748	TCAGCGAGTACTGTGAG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1339	1355	911
672749	CTCAGCGAGTACTGTGA	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1340	1356	912
672750	CCTCAGCGAGTACTGTG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1341	1357	913
672751	CCCTCAGCGAGTACTGT	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1342	1358	914
672752	ACCCTCAGCGAGTACTG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1343	1359	915
672753	CACCCTCAGCGAGTACT	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1344	1360	916
672754	TCACCCTCAGCGAGTAC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1345	1361	917
672755	TTCACCCTCAGCGAGTA	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1346	1362	918
672756	GTTCACCCTCAGCGAGT	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1347	1363	919
672757	TGTTCACCCTCAGCGAG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1348	1364	920
672758	TTGTTCACCCTCAGCGA	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1349	1365	921
672759	CTTGTTCACCCTCAGCG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1350	1366	922
672760	TCTTGTTCACCCTCAGC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1351	1367	923
672761	TTCTTGTTCACCCTCAG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1352	1368	924
672762	TTTCTTGTTCACCCTCA	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1353	1369	925
672763	TTTTCTTGTTCACCCTC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1354	1370	926

672764	CTTTTCTTGTTCACCCT	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1355	1371	927
672765	TCTTTTCTTGTTCACCC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1356	1372	928
672766	GTCTTTTCTTGTTCACC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1357	1373	929
672767	GGTCTTTTCTTGTTCAC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1358	1374	930
672768	AGGTCTTTTCTTGTTCA	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1359	1375	931
672769	CAGGTCTTTTCTTGTTC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1360	1376	932
672770	TCAGGTCTTTTCTTGTT	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1361	1377	933
672771	ATCAGGTCTTTTCTTGT	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1362	1378	934
672772	TATCAGGTCTTTTCTTG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1363	1379	935
672773	TTATCAGGTCTTTTCTT	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1364	1380	936
672774	ATCTTTATCAGGTCTTT	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1368	1384	937
672775	AATCTTTATCAGGTCTT	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1369	1385	938
672776	TAATCTTTATCAGGTCT	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1370	1386	939
672777	TTAATCTTTATCAGGTC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1371	1387	940
672778	GTTAATCTTTATCAGGT	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1372	1388	941
672779	GGTTAATCTTTATCAGG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1373	1389	942
672780	TGGTTAATCTTTATCAG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1374	1390	943
672781	CTGGTTAATCTTTATCA	eeekk-	soossssssssooss	1375	1391	944

		d7-kkeee				
672782	TCTGGTTAATCTTTATC	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1376	1392	945
672783	CCCTCCTTGTTTTCTTC	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1391	1407	946
672784	TCCCTCCTTGTTTTCTT	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1392	1408	947
672785	TTCCCTCCTTGTTTTCT	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1393	1409	948
672786	TTTCCCTCCTTGTTTTC	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1394	1410	949
672787	GTTTCCCTCCTTGTTTT	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1395	1411	950
672788	TGTTTCCCTCCTTGTTT	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1396	1412	951
672789	TTGTTTCCCTCCTTGTT	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1397	1413	952
672790	GGTTGTTTCCCTCCTTG	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1399	1415	953
672791	CGGTTGTTTCCCTCCTT	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1400	1416	954
672792	GCGGTTGTTTCCCTCCT	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1401	1417	955
672793	TGCGGTTGTTTCCCTCC	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1402	1418	956
672794	CTGCGGTTGTTTCCCTC	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1403	1419	957
672795	GCTGCGGTTGTTTCCCT	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1404	1420	958
672796	GGCTGCGGTTGTTTCCC	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1405	1421	959
672797	AGGCTGCGGTTGTTTCC	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1406	1422	960
672798	CAGGCTGCGGTTGTTTC	eeekk-d7-	soosssssssssooss	1407	1423	961

		kkeee				
672799	ACAGGCTGCGGTTGTTT	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1408	1424	962
672800	TACAGGCTGCGGTTGTT	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1409	1425	963
672801	CTACAGGCTGCGGTTGT	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1410	1426	964
672802	GCTACAGGCTGCGGTTG	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1411	1427	965
672803	TGCTACAGGCTGCGGTT	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1412	1428	966
672804	TTGCTACAGGCTGCGGT	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1413	1429	967
672805	CTTGCTACAGGCTGCGG	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1414	1430	968
672806	GCTTGCTACAGGCTGCG	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1415	1431	969
672807	AGCTTGCTACAGGCTGC	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1416	1432	970
672808	GAGCTTGCTACAGGCTG	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1417	1433	971
672809	AGAGCTTGCTACAGGCT	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1418	1434	972
672810	CAGAGCTTGCTACAGGC	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1419	1435	973
672811	CCAGAGCTTGCTACAGG	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1420	1436	974
672812	TCCAGAGCTTGCTACAG	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1421	1437	975
672813	TTCCAGAGCTTGCTACA	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1422	1438	976
672814	GTTCCAGAGCTTGCTAC	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1423	1439	977
672815	AGTTCCAGAGCTTGCTA	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1424	1440	978

672816	GAGTTCCAGAGCTTGCT	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1425	1441	979
672817	TGAGTTCCAGAGCTTGC	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1426	1442	980
672818	CTGAGTTCCAGAGCTTG	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1427	1443	981
672819	CCTGAGTTCCAGAGCTT	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1428	1444	982
672820	TCCTGAGTTCCAGAGCT	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1429	1445	983
672821	CTCCTGAGTTCCAGAGC	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1430	1446	984
672822	ACTCCTGAGTTCCAGAG	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1431	1447	985
672823	GACTCCTGAGTTCCAGA	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1432	1448	986
672824	CGACTCCTGAGTTCCAG	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1433	1449	987
672825	GCGACTCCTGAGTTCCA	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1434	1450	988
672826	CGCGACTCCTGAGTTCC	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1435	1451	989
672827	GCGCGACTCCTGAGTTC	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1436	1452	990
672828	CGCGCGACTCCTGAGTT	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1437	1453	991
672829	GCGCGCGACTCCTGAGT	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1438	1454	992
672830	AGCGCGCGACTCCTGAG	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1439	1455	993
672831	TAGCGCGCGACTCCTGA	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1440	1456	994
672832	CTAGCGCGCGACTCCTG	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1441	1457	995
672833	CCTAGCGCGCGACTCCT	eeekk-	soosssssssssooss	1442	1458	996

		d7-kkeee				
672834	CCCTAGCGCGCGACTCC	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1443	1459	997
672835	CCCCTAGCGCGCGACTC	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1444	1460	998
672836	GCCCCTAGCGCGCGACT	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1445	1461	999
672837	GGCCCCTAGCGCGCGAC	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1446	1462	1000
672838	CGGCCCCTAGCGCGCGA	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1447	1463	1001
672839	CCGGCCCCTAGCGCGCG	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1448	1464	1002
672840	CCCGGCCCCTAGCGCGC	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1449	1465	1003
672841	CCCCGGCCCCTAGCGCG	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1450	1466	1004
672842	GCCCCGGCCCCTAGCGC	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1451	1467	1005
672843	GGCCCCGGCCCCTAGCG	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1452	1468	1006
672844	CGGCCCCGGCCCCTAGC	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1453	1469	1007
672845	CCGGCCCCGGCCCCTAG	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1454	1470	1008
672846	CCCGGCCCCGGCCCCTA	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1455	1471	1009
672847	ACGCCCCGGCCCCGGCC	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1465	1481	1010
672848	CACGCCCCGGCCCCGGC	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1466	1482	1011
672849	CCACGCCCCGGCCCCGG	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1467	1483	1012
672850	ACCACGCCCCGGCCCCG	eeekk-d7-	soosssssssssooss	1468	1484	1013

		kkeee				
672851	GACCACGCCCCGGCCCC	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1469	1485	1014
672852	CGACCACGCCCCGGCCC	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1470	1486	1015
672853	CCGACCACGCCCCGGCC	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1471	1487	1016
672854	CCCGACCACGCCCCGGC	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1472	1488	1017
672855	CCCCGACCACGCCCCGG	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1473	1489	1018
672856	GCCCCGACCACGCCCCG	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1474	1490	1019
672857	CGCCCCGACCACGCCCC	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1475	1491	1020
672858	CCGCCCCGACCACGCCC	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1476	1492	1021
672859	CCCGCCCCGACCACGCC	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1477	1493	1022
672860	GCCCGCCCCGACCACGC	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1478	1494	1023
672861	GGCCCGCCCCGACCACG	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1479	1495	1024
672862	GGGCCCGCCCCGACCAC	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1480	1496	1025
672863	CGGGCCCGCCCCGACCA	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1481	1497	1026
672864	CCGGGCCCGCCCCGACC	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1482	1498	1027
672865	CCCGGGCCCGCCCCGAC	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1483	1499	1028
672866	GCAGCCCCGCCCCGGGC	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1505	1521	1029
672867	CGCAGCCCCGCCCCGGG	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1506	1522	1030

672868	CCGCAGCCCCGCCCCGG	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1507	1523	1031
672869	ACCGCAGCCCCGCCCCG	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1508	1524	1032
672870	AACCGCAGCCCCGCCCC	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1509	1525	1033
672871	CAACCGCAGCCCCGCCC	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1510	1526	1034
672872	GCAACCGCAGCCCCGCC	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1511	1527	1035
672873	CGCAACCGCAGCCCCGC	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1512	1528	1036
672874	CCGCAACCGCAGCCCCG	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1513	1529	1037
672875	ACCGCAACCGCAGCCCC	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1514	1530	1038
672876	CACCGCAACCGCAGCCC	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1515	1531	1039
672877	GCACCGCAACCGCAGCC	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1516	1532	1040
672878	GGCACCGCAACCGCAGC	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1517	1533	1041
672879	AGGCACCGCAACCGCAG	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1518	1534	1042
672880	CAGGCACCGCAACCGCA	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1519	1535	1043
672881	GCAGGCACCGCAACCGC	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1520	1536	1044
672882	CGCAGGCACCGCAACCG	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1521	1537	1045
672883	GCGCAGGCACCGCAACC	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1522	1538	1046
672884	GGCGCAGGCACCGCAAC	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1523	1539	1047

Таблица 25

Дезокси, MOE и cEt олигонуклеотиды нацеленные на SEQ ID №: 2

ISIS №	Последовательность	Химия	Связь	SEQ ID №: 2 Сайт инициации	SEQ ID №: 2 Сайт терминации	SEQ ID №
672885	TGAGAGCAAGTAGTGGG	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1326	1342	898
672886	GTGAGAGCAAGTAGTGG	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1327	1343	899
672887	TGTGAGAGCAAGTAGTG	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1328	1344	900
672888	CTGTGAGAGCAAGTAGT	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1329	1345	901
672889	ACTGTGAGAGCAAGTAG	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1330	1346	902
672890	TACTGTGAGAGCAAGTA	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1331	1347	903
672891	GTACTGTGAGAGCAAGT	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1332	1348	904
672892	AGTACTGTGAGAGCAAG	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1333	1349	905
672893	GAGTACTGTGAGAGCAA	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1334	1350	906
672894	CGAGTACTGTGAGAGCA	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1335	1351	907
672895	GCGAGTACTGTGAGAGC	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1336	1352	908
672896	AGCGAGTACTGTGAGAG	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1337	1353	909
672897	CAGCGAGTACTGTGAGA	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1338	1354	910
672898	TCAGCGAGTACTGTGAG	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1339	1355	911
672899	CTCAGCGAGTACTGTGA	eekk-d8-	soosssssssssooss	1340	1356	912

		kkeee				
672900	CCTCAGCGAGTACTGTG	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1341	1357	913
672901	CCCTCAGCGAGTACTGT	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1342	1358	914
672902	ACCCTCAGCGAGTACTG	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1343	1359	915
672903	CACCCTCAGCGAGTACT	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1344	1360	916
672904	TCACCCTCAGCGAGTAC	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1345	1361	917
672905	TTCACCCTCAGCGAGTA	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1346	1362	918
672906	GTTCACCCTCAGCGAGT	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1347	1363	919
672907	TGTTCACCCTCAGCGAG	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1348	1364	920
672908	TTGTTCACCCTCAGCGA	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1349	1365	921
672909	CTTGTTCACCCTCAGCG	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1350	1366	922
672910	TCTTGTTCACCCTCAGC	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1351	1367	923
672911	TTCTTGTTCACCCTCAG	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1352	1368	924
672912	TTTCTTGTTCACCCTCA	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1353	1369	925
672913	TTTTCTTGTTCACCCTC	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1354	1370	926
672914	CTTTTCTTGTTCACCCT	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1355	1371	927
672915	TCTTTTCTTGTTCACCC	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1356	1372	928
672916	GTCTTTTCTTGTTCACC	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1357	1373	929

672917	GGTCTTTTCTTGTTCAC	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1358	1374	930
672918	AGGTCTTTTCTTGTTCA	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1359	1375	931
672919	CAGGTCTTTTCTTGTTC	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1360	1376	932
672920	TCAGGTCTTTTCTTGTT	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1361	1377	933
672921	ATCAGGTCTTTTCTTGT	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1362	1378	934
672922	TATCAGGTCTTTTCTTG	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1363	1379	935
672923	TTATCAGGTCTTTTCTT	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1364	1380	936
672924	ATCTTTATCAGGTCTTT	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1368	1384	937
672925	AATCTTTATCAGGTCTT	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1369	1385	938
672926	TAATCTTTATCAGGTCT	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1370	1386	939
672927	TTAATCTTTATCAGGTC	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1371	1387	940
672928	GTTAATCTTTATCAGGT	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1372	1388	941
672929	GGTTAATCTTTATCAGG	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1373	1389	942
672930	TGGTTAATCTTTATCAG	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1374	1390	943
672931	CTGGTTAATCTTTATCA	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1375	1391	944
672932	TCTGGTTAATCTTTATC	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1376	1392	945
672933	CCCTCCTTGTTTTCTTC	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1391	1407	946
672934	TCCCTCCTTGTTTTCTT	eekk-	soosssssssssooss	1392	1408	947

		d8-kkeee				
672935	TTCCCTCCTTGTTTTCT	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1393	1409	948
672936	TTTCCCTCCTTGTTTTC	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1394	1410	949
672937	GTTTCCCTCCTTGTTTT	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1395	1411	950
672938	TGTTTCCCTCCTTGTTT	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1396	1412	951
672939	TTGTTTCCCTCCTTGTT	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1397	1413	952
672940	GGTTGTTTCCCTCCTTG	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1399	1415	953
672941	CGGTTGTTTCCCTCCTT	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1400	1416	954
672942	GCGGTTGTTTCCCTCCT	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1401	1417	955
672943	TGCGGTTGTTTCCCTCC	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1402	1418	956
672944	CTGCGGTTGTTTCCCTC	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1403	1419	957
672945	GCTGCGGTTGTTTCCCT	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1404	1420	958
672946	GGCTGCGGTTGTTTCCC	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1405	1421	959
672947	AGGCTGCGGTTGTTTCC	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1406	1422	960
672948	CAGGCTGCGGTTGTTTC	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1407	1423	961
672949	ACAGGCTGCGGTTGTTT	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1408	1424	962
672950	TACAGGCTGCGGTTGTT	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1409	1425	963
672951	CTACAGGCTGCGGTTGT	eekk-d8-	soosssssssssooss	1410	1426	964

		kkeee				
672952	GCTACAGGCTGCGGTTG	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1411	1427	965
672953	TGCTACAGGCTGCGGTT	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1412	1428	966
672954	TTGCTACAGGCTGCGGT	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1413	1429	967
672955	CTTGCTACAGGCTGCGG	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1414	1430	968
672956	GCTTGCTACAGGCTGCG	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1415	1431	969
672957	AGCTTGCTACAGGCTGC	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1416	1432	970
672958	GAGCTTGCTACAGGCTG	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1417	1433	971
672959	AGAGCTTGCTACAGGCT	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1418	1434	972
672960	CAGAGCTTGCTACAGGC	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1419	1435	973
672961	CCAGAGCTTGCTACAGG	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1420	1436	974
672962	TCCAGAGCTTGCTACAG	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1421	1437	975
672963	TTCCAGAGCTTGCTACA	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1422	1438	976
672964	GTTCCAGAGCTTGCTAC	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1423	1439	977
672965	AGTTCCAGAGCTTGCTA	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1424	1440	978
672966	GAGTTCCAGAGCTTGCT	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1425	1441	979
672967	TGAGTTCCAGAGCTTGC	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1426	1442	980
672968	CTGAGTTCCAGAGCTTG	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1427	1443	981

672969	CCTGAGTTCCAGAGCTT	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1428	1444	982
672970	TCCTGAGTTCCAGAGCT	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1429	1445	983
672971	CTCCTGAGTTCCAGAGC	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1430	1446	984
672972	ACTCCTGAGTTCCAGAG	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1431	1447	985
672973	GACTCCTGAGTTCCAGA	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1432	1448	986
672974	CGACTCCTGAGTTCCAG	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1433	1449	987
672975	GCGACTCCTGAGTTCCA	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1434	1450	988
672976	CGCGACTCCTGAGTTCC	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1435	1451	989
672977	GCGCGACTCCTGAGTTC	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1436	1452	990
672978	CGCGCGACTCCTGAGTT	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1437	1453	991
672979	GCGCGCGACTCCTGAGT	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1438	1454	992
672980	AGCGCGCGACTCCTGAG	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1439	1455	993
672981	TAGCGCGCGACTCCTGA	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1440	1456	994
672982	CTAGCGCGCGACTCCTG	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1441	1457	995
672983	CCTAGCGCGCGACTCCT	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1442	1458	996
672984	CCCTAGCGCGCGACTCC	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1443	1459	997
672985	CCCCTAGCGCGCGACTC	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1444	1460	998
672986	GCCCCTAGCGCGCGACT	eekk-	soosssssssssooss	1445	1461	999

		d8-kkeee				
672987	GGCCCCTAGCGCGCGAC	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1446	1462	1000
672988	CGGCCCCTAGCGCGCGA	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1447	1463	1001
672989	CCGGCCCCTAGCGCGCG	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1448	1464	1002
672990	CCCGGCCCCTAGCGCGC	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1449	1465	1003
672991	CCCCGGCCCCTAGCGCG	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1450	1466	1004
672992	GCCCCGGCCCCTAGCGC	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1451	1467	1005
672993	GGCCCCGGCCCCTAGCG	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1452	1468	1006
672994	CGGCCCCGGCCCCTAGC	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1453	1469	1007
672995	CCGGCCCCGGCCCCTAG	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1454	1470	1008
672996	CCCGGCCCCGGCCCCTA	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1455	1471	1009
672997	ACGCCCCGGCCCCGGCC	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1465	1481	1010
672998	CACGCCCCGGCCCCGGC	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1466	1482	1011
672999	CCACGCCCCGGCCCCGG	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1467	1483	1012
673000	ACCACGCCCCGGCCCCG	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1468	1484	1013
673001	GACCACGCCCCGGCCCC	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1469	1485	1014
673002	CGACCACGCCCCGGCCC	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1470	1486	1015
673003	CCGACCACGCCCCGGCC	eekk-d8-	soosssssssssooss	1471	1487	1016

		kkeee				
673004	CCCGACCACGCCCCGGC	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1472	1488	1017
673005	CCCCGACCACGCCCCGG	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1473	1489	1018
673006	GCCCCGACCACGCCCCG	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1474	1490	1019
673007	CGCCCCGACCACGCCCC	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1475	1491	1020
673008	CCGCCCCGACCACGCCC	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1476	1492	1021
673009	CCCGCCCCGACCACGCC	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1477	1493	1022
673010	GCCCGCCCCGACCACGC	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1478	1494	1023
673011	GGCCCGCCCCGACCACG	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1479	1495	1024
673012	GGGCCCGCCCCGACCAC	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1480	1496	1025
673013	CGGGCCCGCCCCGACCA	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1481	1497	1026
673014	CCGGGCCCGCCCCGACC	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1482	1498	1027
673015	CCCGGGCCCGCCCCGAC	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1483	1499	1028
673016	GCAGCCCCGCCCCGGGC	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1505	1521	1029
673017	CGCAGCCCCGCCCCGGG	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1506	1522	1030
673018	CCGCAGCCCCGCCCCGG	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1507	1523	1031
673019	ACCGCAGCCCCGCCCCG	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1508	1524	1032
673020	AACCGCAGCCCCGCCCC	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1509	1525	1033

673021	CAACCGCAGCCCCGCCC	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1510	1526	1034
673022	GCAACCGCAGCCCCGCC	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1511	1527	1035
673023	CGCAACCGCAGCCCCGC	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1512	1528	1036
673024	CCGCAACCGCAGCCCCG	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1513	1529	1037
673025	ACCGCAACCGCAGCCCC	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1514	1530	1038
673026	CACCGCAACCGCAGCCC	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1515	1531	1039
673027	GCACCGCAACCGCAGCC	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1516	1532	1040
673028	GGCACCGCAACCGCAGC	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1517	1533	1041
673029	AGGCACCGCAACCGCAG	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1518	1534	1042
673030	CAGGCACCGCAACCGCA	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1519	1535	1043
673031	GCAGGCACCGCAACCGC	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1520	1536	1044
673032	CGCAGGCACCGCAACCG	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1521	1537	1045
673033	GCGCAGGCACCGCAACC	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1522	1538	1046
673034	GGCGCAGGCACCGCAAC	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1523	1539	1047

Таблица 26.

Дэокси, MOE и cEt олигонуклеотиды, нацеленные на SEQ ID №: 2

ISIS №	Последовательность	Химия	Связь	SEQ ID №: 2 Сайт инициации	SEQ ID №: 2 Сайт терминации	SEQ ID №
673035	TGAGAGCAAGTAGTGGG	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1326	1342	898

673036	GTGAGAGCAAGTAGTGG	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1327	1343	899
673037	TGTGAGAGCAAGTAGTG	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1328	1344	900
673038	CTGTGAGAGCAAGTAGT	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1329	1345	901
673039	ACTGTGAGAGCAAGTAG	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1330	1346	902
673040	TACTGTGAGAGCAAGTA	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1331	1347	903
673041	GTACTGTGAGAGCAAGT	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1332	1348	904
673042	AGTACTGTGAGAGCAAG	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1333	1349	905
673043	GAGTACTGTGAGAGCAA	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1334	1350	906
673044	CGAGTACTGTGAGAGCA	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1335	1351	907
673045	GCGAGTACTGTGAGAGC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1336	1352	908
673046	AGCGAGTACTGTGAGAG	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1337	1353	909
673047	CAGCGAGTACTGTGAGA	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1338	1354	910
673048	TCAGCGAGTACTGTGAG	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1339	1355	911
673049	CTCAGCGAGTACTGTGA	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1340	1356	912
673050	CCTCAGCGAGTACTGTG	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1341	1357	913
673051	CCCTCAGCGAGTACTGT	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1342	1358	914
673052	ACCCTCAGCGAGTACTG	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1343	1359	915
673053	CACCCTCAGCGAGTACT	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1344	1360	916
673054	TCACCCTCAGCGAGTAC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1345	1361	917
673055	TTCACCCTCAGCGAGTA	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1346	1362	918
673056	GTTCACCCTCAGCGAGT	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1347	1363	919
673057	TGTTCACCCTCAGCGAG	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1348	1364	920
673058	TTGTTCACCCTCAGCGA	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1349	1365	921
673059	CTTGTTCACCCTCAGCG	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1350	1366	922
673060	TCTTGTTCACCCTCAGC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1351	1367	923
673061	TTCTTGTTCACCCTCAG	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1352	1368	924

673062	TTTCTTGTTCACCCTCA	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1353	1369	925
673063	TTTTCTTGTTCACCCTC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1354	1370	926
673064	CTTTTCTTGTTCACCCT	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1355	1371	927
673065	TCTTTTCTTGTTCACCC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1356	1372	928
673066	GTCTTTTCTTGTTCACC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1357	1373	929
673067	GGTCTTTTCTTGTTCAC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1358	1374	930
673068	AGGTCTTTTCTTGTTCA	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1359	1375	931
673069	CAGGTCTTTTCTTGTTC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1360	1376	932
673070	TCAGGTCTTTTCTTGTT	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1361	1377	933
673071	ATCAGGTCTTTTCTTGT	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1362	1378	934
673072	TATCAGGTCTTTTCTTG	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1363	1379	935
673073	TTATCAGGTCTTTTCTT	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1364	1380	936
673074	ATCTTTATCAGGTCTTT	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1368	1384	937
673075	AATCTTTATCAGGTCTT	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1369	1385	938
673076	TAATCTTTATCAGGTCT	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1370	1386	939
673077	TTAATCTTTATCAGGTC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1371	1387	940
673078	GTTAATCTTTATCAGGT	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1372	1388	941
673079	GGTTAATCTTTATCAGG	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1373	1389	942
673080	TGGTTAATCTTTATCAG	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1374	1390	943
673081	CTGGTTAATCTTTATCA	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1375	1391	944
673082	TCTGGTTAATCTTTATC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1376	1392	945
673083	CCCTCCTTGTTTTCTTC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1391	1407	946
673084	TCCCTCCTTGTTTTCTT	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1392	1408	947
673085	TTCCCTCCTTGTTTTCT	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1393	1409	948
673086	TTTCCCTCCTTGTTTTC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1394	1410	949
673087	GTTTCCCTCCTTGTTTT	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1395	1411	950

673088	TGTTTCCCTCCTTGTTT	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1396	1412	951
673089	TTGTTTCCCTCCTTGTT	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1397	1413	952
673090	GGTTGTTTCCCTCCTTG	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1399	1415	953
673091	CGGTTGTTTCCCTCCTT	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1400	1416	954
673092	GCGGTTGTTTCCCTCCT	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1401	1417	955
673093	TGCGGTTGTTTCCCTCC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1402	1418	956
673094	CTGCGGTTGTTTCCCTC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1403	1419	957
673095	GCTGCGGTTGTTTCCCT	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1404	1420	958
673096	GGCTGCGGTTGTTTCCC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1405	1421	959
673097	AGGCTGCGGTTGTTTCC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1406	1422	960
673098	CAGGCTGCGGTTGTTTC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1407	1423	961
673099	ACAGGCTGCGGTTGTTT	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1408	1424	962
673100	TACAGGCTGCGGTTGTT	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1409	1425	963
673101	CTACAGGCTGCGGTTGT	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1410	1426	964
673102	GCTACAGGCTGCGGTTG	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1411	1427	965
673103	TGCTACAGGCTGCGGTT	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1412	1428	966
673104	TTGCTACAGGCTGCGGT	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1413	1429	967
673105	CTTGCTACAGGCTGCGG	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1414	1430	968
673106	GCTTGCTACAGGCTGCG	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1415	1431	969
673107	AGCTTGCTACAGGCTGC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1416	1432	970
673108	GAGCTTGCTACAGGCTG	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1417	1433	971
673109	AGAGCTTGCTACAGGCT	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1418	1434	972
673110	CAGAGCTTGCTACAGGC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1419	1435	973
673111	CCAGAGCTTGCTACAGG	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1420	1436	974
673112	TCCAGAGCTTGCTACAG	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1421	1437	975
673113	TTCCAGAGCTTGCTACA	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1422	1438	976

673114	GTTCCAGAGCTTGCTAC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1423	1439	977
673115	AGTTCCAGAGCTTGCTA	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1424	1440	978
673116	GAGTTCCAGAGCTTGCT	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1425	1441	979
673117	TGAGTTCCAGAGCTTGC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1426	1442	980
673118	CTGAGTTCCAGAGCTTG	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1427	1443	981
673119	CCTGAGTTCCAGAGCTT	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1428	1444	982
673120	TCCTGAGTTCCAGAGCT	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1429	1445	983
673121	CTCCTGAGTTCCAGAGC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1430	1446	984
673122	ACTCCTGAGTTCCAGAG	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1431	1447	985
673123	GACTCCTGAGTTCCAGA	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1432	1448	986
673124	CGACTCCTGAGTTCCAG	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1433	1449	987
673125	GCGACTCCTGAGTTCCA	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1434	1450	988
673126	CGCGACTCCTGAGTTCC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1435	1451	989
673127	GCGCGACTCCTGAGTTC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1436	1452	990
673128	CGCGCGACTCCTGAGTT	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1437	1453	991
673129	GCGCGCGACTCCTGAGT	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1438	1454	992
673130	AGCGCGCGACTCCTGAG	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1439	1455	993
673131	TAGCGCGCGACTCCTGA	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1440	1456	994
673132	CTAGCGCGCGACTCCTG	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1441	1457	995
673133	CCTAGCGCGCGACTCCT	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1442	1458	996
673134	CCCTAGCGCGCGACTCC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1443	1459	997
673135	CCCCTAGCGCGCGACTC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1444	1460	998
673136	GCCCCTAGCGCGCGACT	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1445	1461	999
673137	GGCCCCTAGCGCGCGAC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1446	1462	1000
673138	CGGCCCCTAGCGCGCGA	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1447	1463	1001
673139	CCGGCCCCTAGCGCGCG	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1448	1464	1002

673140	CCCGGCCCCTAGCGCGC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1449	1465	1003
673141	CCCCGGCCCCTAGCGCG	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1450	1466	1004
673142	GCCCCGGCCCCTAGCGC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1451	1467	1005
673143	GGCCCCGGCCCCTAGCG	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1452	1468	1006
673144	CGGCCCCGGCCCCTAGC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1453	1469	1007
673145	CCGGCCCCGGCCCCTAG	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1454	1470	1008
673146	CCCGGCCCCGGCCCCTA	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1455	1471	1009
673147	ACGCCCCGGCCCCGGCC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1465	1481	1010
673148	CACGCCCCGGCCCCGGC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1466	1482	1011
673149	CCACGCCCCGGCCCCGG	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1467	1483	1012
673150	ACCACGCCCCGGCCCCG	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1468	1484	1013
673151	GACCACGCCCCGGCCCC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1469	1485	1014
673152	CGACCACGCCCCGGCCC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1470	1486	1015
673153	CCGACCACGCCCCGGCC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1471	1487	1016
673154	CCCGACCACGCCCCGGC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1472	1488	1017
673155	CCCCGACCACGCCCCGG	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1473	1489	1018
673156	GCCCCGACCACGCCCCG	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1474	1490	1019
673157	CGCCCCGACCACGCCCC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1475	1491	1020
673158	CCGCCCCGACCACGCCC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1476	1492	1021
673159	CCCGCCCCGACCACGCC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1477	1493	1022
673160	GCCCGCCCCGACCACGC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1478	1494	1023
673161	GGCCCGCCCCGACCACG	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1479	1495	1024
673162	GGGCCCGCCCCGACCAC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1480	1496	1025
673163	CGGGCCCGCCCCGACCA	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1481	1497	1026
673164	CCGGGCCCGCCCCGACC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1482	1498	1027
673165	CCCGGGCCCGCCCCGAC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1483	1499	1028

673166	GCAGCCCCGCCCCGGGC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1505	1521	1029
673167	CGCAGCCCCGCCCCGGG	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1506	1522	1030
673168	CCGCAGCCCCGCCCCGG	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1507	1523	1031
673169	ACCGCAGCCCCGCCCCG	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1508	1524	1032
673170	AACCGCAGCCCCGCCCC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1509	1525	1033
673171	CAACCGCAGCCCCGCCC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1510	1526	1034
673172	GCAACCGCAGCCCCGCC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1511	1527	1035
673173	CGCAACCGCAGCCCCGC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1512	1528	1036
673174	CCGCAACCGCAGCCCCG	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1513	1529	1037
673175	ACCGCAACCGCAGCCCC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1514	1530	1038
673176	CACCGCAACCGCAGCCC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1515	1531	1039
673177	GCACCGCAACCGCAGCC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1516	1532	1040
673178	GGCACCGCAACCGCAGC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1517	1533	1041
673179	AGGCACCGCAACCGCAG	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1518	1534	1042
673180	CAGGCACCGCAACCGCA	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1519	1535	1043
673181	GCAGGCACCGCAACCGC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1520	1536	1044
673182	CGCAGGCACCGCAACCG	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1521	1537	1045
673183	GCGCAGGCACCGCAACC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1522	1538	1046
673184	GGCGCAGGCACCGCAAC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1523	1539	1047

Таблица 27.

Дезокси, MOE и cEt олигонуклеотиды, нацеленные на SEQ ID №: 2

ISIS №	Последовательность	Химия	Связь	SEQ ID №: 2 Сайт инициации	SEQ ID №: 2 Сайт терминации	SEQ ID №
673185	TGAGAGCAAGTAGTGGG	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1326	1342	898
673186	GTGAGAGCAAGTAGTGG	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1327	1343	899

673187	TGTGAGAGCAAGTAGTG	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1328	1344	900
673188	CTGTGAGAGCAAGTAGT	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1329	1345	901
673189	ACTGTGAGAGCAAGTAG	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1330	1346	902
673190	TACTGTGAGAGCAAGTA	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1331	1347	903
673191	GTACTGTGAGAGCAAGT	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1332	1348	904
673192	AGTACTGTGAGAGCAAG	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1333	1349	905
673193	GAGTACTGTGAGAGCAA	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1334	1350	906
673194	CGAGTACTGTGAGAGCA	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1335	1351	907
673195	GCGAGTACTGTGAGAGC	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1336	1352	908
673196	AGCGAGTACTGTGAGAG	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1337	1353	909
673197	CAGCGAGTACTGTGAGA	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1338	1354	910
673198	TCAGCGAGTACTGTGAG	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1339	1355	911
673199	CTCAGCGAGTACTGTGA	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1340	1356	912
673200	CCTCAGCGAGTACTGTG	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1341	1357	913
673201	CCCTCAGCGAGTACTGT	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1342	1358	914
673202	ACCCTCAGCGAGTACTG	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1343	1359	915
673203	CACCCTCAGCGAGTACT	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1344	1360	916
673204	TCACCCTCAGCGAGTAC	keke-	soosssssssssooss	1345	1361	917

		d8-ekeke				
673205	TTCACCCTCAGCGAGTA	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1346	1362	918
673206	GTTCACCCTCAGCGAGT	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1347	1363	919
673207	TGTTCACCCTCAGCGAG	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1348	1364	920
673208	TTGTTCACCCTCAGCGA	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1349	1365	921
673209	CTTGTTCACCCTCAGCG	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1350	1366	922
673210	TCTTGTTCACCCTCAGC	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1351	1367	923
673211	TTCTTGTTCACCCTCAG	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1352	1368	924
673212	TTTCTTGTTCACCCTCA	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1353	1369	925
673213	TTTTCTTGTTCACCCTC	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1354	1370	926
673214	CTTTTCTTGTTCACCCT	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1355	1371	927
673215	TCTTTTCTTGTTCACCC	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1356	1372	928
673216	GTCTTTTCTTGTTCACC	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1357	1373	929
673217	GGTCTTTTCTTGTTCAC	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1358	1374	930
673218	AGGTCTTTTCTTGTTCA	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1359	1375	931
673219	CAGGTCTTTTCTTGTTC	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1360	1376	932
673220	TCAGGTCTTTTCTTGTT	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1361	1377	933
673221	ATCAGGTCTTTTCTTGT	keke-d8-	soosssssssssooss	1362	1378	934

		ekeke				
673222	TATCAGGTCTTTTCTTG	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1363	1379	935
673223	TTATCAGGTCTTTTCTT	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1364	1380	936
673224	ATCTTTATCAGGTCTTT	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1368	1384	937
673225	AATCTTTATCAGGTCTT	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1369	1385	938
673226	TAATCTTTATCAGGTCT	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1370	1386	939
673227	TTAATCTTTATCAGGTC	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1371	1387	940
673228	GTTAATCTTTATCAGGT	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1372	1388	941
673229	GGTTAATCTTTATCAGG	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1373	1389	942
673230	TGGTTAATCTTTATCAG	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1374	1390	943
673231	CTGGTTAATCTTTATCA	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1375	1391	944
673232	TCTGGTTAATCTTTATC	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1376	1392	945
673233	CCCTCCTTGTTTTCTTC	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1391	1407	946
673234	TCCCTCCTTGTTTTCTT	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1392	1408	947
673235	TTCCCTCCTTGTTTTCT	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1393	1409	948
673236	TTTCCCTCCTTGTTTTC	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1394	1410	949
673237	GTTTCCCTCCTTGTTTT	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1395	1411	950
673238	TGTTTCCCTCCTTGTTT	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1396	1412	951

673239	TTGTTTCCCTCCTTGTT	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1397	1413	952
673240	GGTTGTTTCCCTCCTTG	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1399	1415	953
673241	CGGTTGTTTCCCTCCTT	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1400	1416	954
673242	GCGGTTGTTTCCCTCCT	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1401	1417	955
673243	TGCGGTTGTTTCCCTCC	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1402	1418	956
673244	CTGCGGTTGTTTCCCTC	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1403	1419	957
673245	GCTGCGGTTGTTTCCCT	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1404	1420	958
673246	GGCTGCGGTTGTTTCCC	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1405	1421	959
673247	AGGCTGCGGTTGTTTCC	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1406	1422	960
673248	CAGGCTGCGGTTGTTTC	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1407	1423	961
673249	ACAGGCTGCGGTTGTTT	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1408	1424	962
673250	TACAGGCTGCGGTTGTT	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1409	1425	963
673251	CTACAGGCTGCGGTTGT	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1410	1426	964
673252	GCTACAGGCTGCGGTTG	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1411	1427	965
673253	TGCTACAGGCTGCGGTT	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1412	1428	966
673254	TTGCTACAGGCTGCGGT	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1413	1429	967
673255	CTTGCTACAGGCTGCGG	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1414	1430	968
673256	GCTTGCTACAGGCTGCG	keke-	soosssssssssooss	1415	1431	969

		d8-ekeke				
673257	AGCTTGCTACAGGCTGC	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1416	1432	970
673258	GAGCTTGCTACAGGCTG	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1417	1433	971
673259	AGAGCTTGCTACAGGCT	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1418	1434	972
673260	CAGAGCTTGCTACAGGC	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1419	1435	973
673261	CCAGAGCTTGCTACAGG	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1420	1436	974
673262	TCCAGAGCTTGCTACAG	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1421	1437	975
673263	TTCCAGAGCTTGCTACA	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1422	1438	976
673264	GTTCCAGAGCTTGCTAC	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1423	1439	977
673265	AGTTCCAGAGCTTGCTA	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1424	1440	978
673266	GAGTTCCAGAGCTTGCT	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1425	1441	979
673267	TGAGTTCCAGAGCTTGC	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1426	1442	980
673268	CTGAGTTCCAGAGCTTG	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1427	1443	981
673269	CCTGAGTTCCAGAGCTT	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1428	1444	982
673270	TCCTGAGTTCCAGAGCT	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1429	1445	983
673271	CTCCTGAGTTCCAGAGC	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1430	1446	984
673272	ACTCCTGAGTTCCAGAG	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1431	1447	985
673273	GACTCCTGAGTTCCAGA	keke-d8-	soossssssssooss	1432	1448	986

		ekeke				
673274	CGACTCCTGAGTTCCAG	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1433	1449	987
673275	GCGACTCCTGAGTTCCA	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1434	1450	988
673276	CGCGACTCCTGAGTTCC	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1435	1451	989
673277	GCGCGACTCCTGAGTTC	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1436	1452	990
673278	CGCGCGACTCCTGAGTT	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1437	1453	991
673279	GCGCGCGACTCCTGAGT	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1438	1454	992
673280	AGCGCGCGACTCCTGAG	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1439	1455	993
673281	TAGCGCGCGACTCCTGA	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1440	1456	994
673282	CTAGCGCGCGACTCCTG	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1441	1457	995
673283	CCTAGCGCGCGACTCCT	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1442	1458	996
673284	CCCTAGCGCGCGACTCC	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1443	1459	997
673285	CCCCTAGCGCGCGACTC	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1444	1460	998
673286	GCCCCTAGCGCGCGACT	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1445	1461	999
673287	GGCCCCTAGCGCGCGAC	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1446	1462	1000
673288	CGGCCCCTAGCGCGCGA	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1447	1463	1001
673289	CCGGCCCCTAGCGCGCG	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1448	1464	1002
673290	CCCGGCCCCTAGCGCGC	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1449	1465	1003

673291	CCCCGGCCCCTAGCGCG	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1450	1466	1004
673292	GCCCCGGCCCCTAGCGC	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1451	1467	1005
673293	GGCCCCGGCCCCTAGCG	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1452	1468	1006
673294	CGGCCCCGGCCCCTAGC	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1453	1469	1007
673295	CCGGCCCCGGCCCCTAG	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1454	1470	1008
673296	CCCGGCCCCGGCCCCTA	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1455	1471	1009
673297	ACGCCCCGGCCCCGGCC	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1465	1481	1010
673298	CACGCCCCGGCCCCGGC	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1466	1482	1011
673299	CCACGCCCCGGCCCCGG	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1467	1483	1012
673300	ACCACGCCCCGGCCCCG	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1468	1484	1013
673301	GACCACGCCCCGGCCCC	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1469	1485	1014
673302	CGACCACGCCCCGGCCC	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1470	1486	1015
673303	CCGACCACGCCCCGGCC	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1471	1487	1016
673304	CCCGACCACGCCCCGGC	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1472	1488	1017
673305	CCCCGACCACGCCCCGG	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1473	1489	1018
673306	GCCCCGACCACGCCCCG	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1474	1490	1019
673307	CGCCCCGACCACGCCCC	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1475	1491	1020
673308	CCGCCCCGACCACGCCC	keke-	soossssssssooss	1476	1492	1021

		d8-ekeke				
673309	CCCGCCCCGACCACGCC	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1477	1493	1022
673310	GCCCGCCCCGACCACGC	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1478	1494	1023
673311	GGCCCGCCCCGACCACG	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1479	1495	1024
673312	GGGCCCGCCCCGACCAC	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1480	1496	1025
673313	CGGGCCCGCCCCGACCA	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1481	1497	1026
673314	CCGGGCCCGCCCCGACC	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1482	1498	1027
673315	CCCGGGCCCGCCCCGAC	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1483	1499	1028
673316	GCAGCCCCGCCCCGGGC	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1505	1521	1029
673317	CGCAGCCCCGCCCCGGG	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1506	1522	1030
673318	CCGCAGCCCCGCCCCGG	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1507	1523	1031
673319	ACCGCAGCCCCGCCCCG	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1508	1524	1032
673320	AACCGCAGCCCCGCCCC	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1509	1525	1033
673321	CAACCGCAGCCCCGCCC	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1510	1526	1034
673322	GCAACCGCAGCCCCGCC	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1511	1527	1035
673323	CGCAACCGCAGCCCCGC	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1512	1528	1036
673324	CCGCAACCGCAGCCCCG	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1513	1529	1037
673325	ACCGCAACCGCAGCCCC	keke-d8-	soosssssssssooss	1514	1530	1038

		ekeke				
673326	CACCGCAACCGCAGCCC	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1515	1531	1039
673327	GCACCGCAACCGCAGCC	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1516	1532	1040
673328	GGCACCGCAACCGCAGC	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1517	1533	1041
673329	AGGCACCGCAACCGCAG	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1518	1534	1042
673330	CAGGCACCGCAACCGCA	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1519	1535	1043
673331	GCAGGCACCGCAACCGC	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1520	1536	1044
673332	CGCAGGCACCGCAACCG	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1521	1537	1045
673333	GCGCAGGCACCGCAACC	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1522	1538	1046
673334	GGCGCAGGCACCGCAAC	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1523	1539	1047

Таблица 28.

Дэокси, MOE и cEt олигонуклеотиды, нацеленные на SEQ ID №: 2

ISIS №	Последовательность	Химия	Связь	SEQ ID №: 2 Сайт инициации	SEQ ID №: 2 Сайт терминации	SEQ ID №
673335	TGAGAGCAAGTAGTGGG	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1326	1342	898
673336	GTGAGAGCAAGTAGTGG	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1327	1343	899
673337	TGTGAGAGCAAGTAGTG	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1328	1344	900
673338	CTGTGAGAGCAAGTAGT	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1329	1345	901
673339	ACTGTGAGAGCAAGTAG	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1330	1346	902

673340	TACTGTGAGAGCAAGTA	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1331	1347	903
673341	GTACTGTGAGAGCAAGT	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1332	1348	904
673342	AGTACTGTGAGAGCAAG	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1333	1349	905
673343	GAGTACTGTGAGAGCAA	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1334	1350	906
673344	CGAGTACTGTGAGAGCA	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1335	1351	907
673345	GCGAGTACTGTGAGAGC	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1336	1352	908
673346	AGCGAGTACTGTGAGAG	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1337	1353	909
673347	CAGCGAGTACTGTGAGA	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1338	1354	910
673348	TCAGCGAGTACTGTGAG	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1339	1355	911
673349	CTCAGCGAGTACTGTGA	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1340	1356	912
673350	CCTCAGCGAGTACTGTG	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1341	1357	913
673351	CCCTCAGCGAGTACTGT	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1342	1358	914
673352	ACCCTCAGCGAGTACTG	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1343	1359	915
673353	CACCCTCAGCGAGTACT	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1344	1360	916
673354	TCACCCTCAGCGAGTAC	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1345	1361	917
673355	TTCACCCTCAGCGAGTA	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1346	1362	918
673356	GTTCACCCTCAGCGAGT	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1347	1363	919
673357	TGTTCACCCTCAGCGAG	ekek-	soosssssssssooss	1348	1364	920

		d8-kekee				
673358	TTGTTCACCCTCAGCGA	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1349	1365	921
673359	CTTGTTCACCCTCAGCG	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1350	1366	922
673360	TCTTGTTCACCCTCAGC	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1351	1367	923
673361	TTCTTGTTCACCCTCAG	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1352	1368	924
673362	TTTCTTGTTCACCCTCA	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1353	1369	925
673363	TTTTCTTGTTCACCCTC	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1354	1370	926
673364	CTTTTCTTGTTCACCCT	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1355	1371	927
673365	TCTTTTCTTGTTCACCC	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1356	1372	928
673366	GTCTTTTCTTGTTCACC	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1357	1373	929
673367	GGTCTTTTCTTGTTCAC	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1358	1374	930
673368	AGGTCTTTTCTTGTTCA	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1359	1375	931
673369	CAGGTCTTTTCTTGTTC	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1360	1376	932
673370	TCAGGTCTTTTCTTGTT	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1361	1377	933
673371	ATCAGGTCTTTTCTTGT	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1362	1378	934
673372	TATCAGGTCTTTTCTTG	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1363	1379	935
673373	TTATCAGGTCTTTTCTT	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1364	1380	936
673374	ATCTTTATCAGGTCTTT	ekek-d8-	soosssssssssooss	1368	1384	937

		kekee				
673375	AATCTTTATCAGGTCTT	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1369	1385	938
673376	TAATCTTTATCAGGTCT	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1370	1386	939
673377	TTAATCTTTATCAGGTC	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1371	1387	940
673378	GTTAATCTTTATCAGGT	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1372	1388	941
673379	GGTTAATCTTTATCAGG	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1373	1389	942
673380	TGGTTAATCTTTATCAG	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1374	1390	943
673381	CTGGTTAATCTTTATCA	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1375	1391	944
673382	TCTGGTTAATCTTTATC	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1376	1392	945
673383	CCCTCCTTGTTTTCTTC	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1391	1407	946
673384	TCCCTCCTTGTTTTCTT	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1392	1408	947
673385	TTCCCTCCTTGTTTTCT	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1393	1409	948
673386	TTTCCCTCCTTGTTTTC	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1394	1410	949
673387	GTTTCCCTCCTTGTTTT	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1395	1411	950
673388	TGTTTCCCTCCTTGTTT	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1396	1412	951
673389	TTGTTTCCCTCCTTGTT	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1397	1413	952
673390	GGTTGTTTCCCTCCTTG	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1399	1415	953
673391	CGGTTGTTTCCCTCCTT	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1400	1416	954

673392	GCGGTTGTTTCCCTCCT	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1401	1417	955
673393	TGCGGTTGTTTCCCTCC	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1402	1418	956
673394	CTGCGGTTGTTTCCCTC	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1403	1419	957
673395	GCTGCGGTTGTTTCCCT	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1404	1420	958
673396	GGCTGCGGTTGTTTCCC	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1405	1421	959
673397	AGGCTGCGGTTGTTTCC	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1406	1422	960
673398	CAGGCTGCGGTTGTTTC	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1407	1423	961
673399	ACAGGCTGCGGTTGTTT	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1408	1424	962
673400	TACAGGCTGCGGTTGTT	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1409	1425	963
673401	CTACAGGCTGCGGTTGT	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1410	1426	964
673402	GCTACAGGCTGCGGTTG	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1411	1427	965
673403	TGCTACAGGCTGCGGTT	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1412	1428	966
673404	TTGCTACAGGCTGCGGT	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1413	1429	967
673405	CTTGCTACAGGCTGCGG	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1414	1430	968
673406	GCTTGCTACAGGCTGCG	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1415	1431	969
673407	AGCTTGCTACAGGCTGC	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1416	1432	970
673408	GAGCTTGCTACAGGCTG	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1417	1433	971
673409	AGAGCTTGCTACAGGCT	ekek-	soosssssssssooss	1418	1434	972

		d8-kekee				
673410	CAGAGCTTGCTACAGGC	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1419	1435	973
673411	CCAGAGCTTGCTACAGG	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1420	1436	974
673412	TCCAGAGCTTGCTACAG	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1421	1437	975
673413	TTCCAGAGCTTGCTACA	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1422	1438	976
673414	GTTCCAGAGCTTGCTAC	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1423	1439	977
673415	AGTTCCAGAGCTTGCTA	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1424	1440	978
673416	GAGTTCCAGAGCTTGCT	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1425	1441	979
673417	TGAGTTCCAGAGCTTGC	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1426	1442	980
673418	CTGAGTTCCAGAGCTTG	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1427	1443	981
673419	CCTGAGTTCCAGAGCTT	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1428	1444	982
673420	TCCTGAGTTCCAGAGCT	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1429	1445	983
673421	CTCCTGAGTTCCAGAGC	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1430	1446	984
673422	ACTCCTGAGTTCCAGAG	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1431	1447	985
673423	GACTCCTGAGTTCCAGA	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1432	1448	986
673424	CGACTCCTGAGTTCCAG	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1433	1449	987
673425	GCGACTCCTGAGTTCCA	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1434	1450	988
673426	CGCGACTCCTGAGTTCC	ekek-d8-	soossssssssooss	1435	1451	989

		kekee				
673427	GCGCGACTCCTGAGTTC	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1436	1452	990
673428	CGCGCGACTCCTGAGTT	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1437	1453	991
673429	GCGCGCGACTCCTGAGT	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1438	1454	992
673430	AGCGCGCGACTCCTGAG	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1439	1455	993
673431	TAGCGCGCGACTCCTGA	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1440	1456	994
673432	CTAGCGCGCGACTCCTG	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1441	1457	995
673433	CCTAGCGCGCGACTCCT	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1442	1458	996
673434	CCCTAGCGCGCGACTCC	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1443	1459	997
673435	CCCCTAGCGCGCGACTC	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1444	1460	998
673436	GCCCCTAGCGCGCGACT	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1445	1461	999
673437	GGCCCCTAGCGCGCGAC	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1446	1462	1000
673438	CGGCCCCTAGCGCGCGA	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1447	1463	1001
673439	CCGGCCCCTAGCGCGCG	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1448	1464	1002
673440	CCCGGCCCCTAGCGCGC	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1449	1465	1003
673441	CCCCGGCCCCTAGCGCG	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1450	1466	1004
673442	GCCCCGGCCCCTAGCGC	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1451	1467	1005
673443	GGCCCCGGCCCCTAGCG	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1452	1468	1006

673444	CGGCCCCGGCCCCTAGC	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1453	1469	1007
673445	CCGGCCCCGGCCCCTAG	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1454	1470	1008
673446	CCCGGCCCCGGCCCCTA	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1455	1471	1009
673447	ACGCCCCGGCCCCGGCC	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1465	1481	1010
673448	CACGCCCCGGCCCCGGC	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1466	1482	1011
673449	CCACGCCCCGGCCCCGG	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1467	1483	1012
673450	ACCACGCCCCGGCCCCG	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1468	1484	1013
673451	GACCACGCCCCGGCCCC	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1469	1485	1014
673452	CGACCACGCCCCGGCCC	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1470	1486	1015
673453	CCGACCACGCCCCGGCC	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1471	1487	1016
673454	CCCGACCACGCCCCGGC	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1472	1488	1017
673455	CCCCGACCACGCCCCGG	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1473	1489	1018
673456	GCCCCGACCACGCCCCG	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1474	1490	1019
673457	CGCCCCGACCACGCCCC	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1475	1491	1020
673458	CCGCCCCGACCACGCCC	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1476	1492	1021
673459	CCCGCCCCGACCACGCC	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1477	1493	1022
673460	GCCCGCCCCGACCACGC	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1478	1494	1023
673461	GGCCCGCCCCGACCACG	ekek-	soosssssssssooss	1479	1495	1024

		d8-kekee				
673462	GGGCCCGCCCCGACCAC	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1480	1496	1025
673463	CGGGCCCGCCCCGACCA	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1481	1497	1026
673464	CCGGGCCCGCCCCGACC	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1482	1498	1027
673465	CCCGGGCCCGCCCCGAC	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1483	1499	1028
673466	GCAGCCCCGCCCCGGGC	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1505	1521	1029
673467	CGCAGCCCCGCCCCGGG	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1506	1522	1030
673468	CCGCAGCCCCGCCCCGG	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1507	1523	1031
673469	ACCGCAGCCCCGCCCCG	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1508	1524	1032
673470	AACCGCAGCCCCGCCCC	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1509	1525	1033
673471	CAACCGCAGCCCCGCCC	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1510	1526	1034
673472	GCAACCGCAGCCCCGCC	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1511	1527	1035
673473	CGCAACCGCAGCCCCGC	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1512	1528	1036
673474	CCGCAACCGCAGCCCCG	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1513	1529	1037
673475	ACCGCAACCGCAGCCCC	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1514	1530	1038
673476	CACCGCAACCGCAGCCC	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1515	1531	1039
673477	GCACCGCAACCGCAGCC	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1516	1532	1040
673478	GGCACCGCAACCGCAGC	ekek-d8-	soosssssssssooss	1517	1533	1041

		kekee				
673479	AGGCACCGCAACCGCAG	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1518	1534	1042
673480	CAGGCACCGCAACCGCA	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1519	1535	1043
673481	GCAGGCACCGCAACCGC	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1520	1536	1044
673482	CGCAGGCACCGCAACCG	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1521	1537	1045
673483	GCGCAGGCACCGCAACC	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1522	1538	1046
673484	GGCGCAGGCACCGCAAC	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1523	1539	1047

Таблица 29.

5-10-5 MOE гэпмеры, нацеливающиеся на SEQ ID №: 2

ISIS №	Последовательность	Связь	SEQ ID №: 2 Сайт инициации	SEQ ID №: 2 Сайт терминации	SEQ ID №
653222	CCACTCGCCACCGCCTGCGC	soooosssssssssooss	1553	1572	1048
653223	TGCATTCCTAAGCAATGTGT	soooosssssssssooss	5325	5344	1049
655016	CCCGGCCCCGGCCCCGGCCC	soooosssssssssooss	1458	1477	1050
655017	CCCCGGCCCCGGCCCCGGCC	soooosssssssssooss	1459	1478	1051
671081	TTACATCTATAGCACCACTC	soooosssssssssooss	8110	8129	1052
671082	TCACTCCCTTTTCAGACAAG	soooosssssssssooss	8140	8159	1053
671083	AACTAAGTTCTGTCTGTGGA	soooosssssssssooss	8230	8249	1054
671084	ATACAGGACTAAAGTGCTTC	soooosssssssssooss	14316	14335	1055

Таблица 30

5-10-5 MOE гэпмеры, нацеливающиеся на SEQ ID №: 1

ISIS №	Последовательность	Связь	SEQ ID №: 1 Сайт инициации	SEQ ID №: 1 Сайт терминации	SEQ ID №
672561	CTCTGACCCTGATCTTCCAT	soooosssssssssooss	695	714	1056

Пример 7: Ингибирование и переносимость при лечении антисмысловыми олигонуклеотидами C9ORF72 грызунов in vivo

Для оценки переносимости ингибирования экспрессии C9ORF72 in vivo, сконструировали и оценили на моделях мышей и крыс антисмысловые олигонуклеотиды, нацеленные на нуклеиновую кислоту C9ORF72 мышевидных.

Последовательность ISIS 571883 сконструировали в виде гэпмера 5-10-5 MOE, состоящего в длину из 20 нуклеозидов, причем центральный гэп-сегмент содержит десять 2'-дезоксирибонуклеотидов и фланкирован сегментами-крыльями как на 5'-конце так и на 3'-конце, каждый сегмент включает по пять нуклеозидов. Каждый нуклеозид на сегменте-крыле 5' и каждый нуклеозид на сегменте-крыле 3' несут модификацию MOE. Межнуклеозидные связи представляют собой тиофосфатные связи. Все

цитозиновые остатки на всем протяжении данного гэпмера являются 5-метилцитозинами. Последовательность ISIS 571883 имеет целевой сайт инициации из нуклеозида 33704 геномной последовательности C9ORF72 мышевидных, обозначенную в данном документе как SEQ ID №: 11 (комплементарная последовательность из базы данных GENBANK № доступа NT_166289.1, усеченная от нуклеозидов 3587000 до 3625000).

Последовательность ISIS 603538 сконструировали в виде гэпмера 5-10-5 MOE, состоящего в длину из 20 нуклеозидов, причем центральный гэп-сегмент содержит десять 2'-дезоксирибонуклеотидов и фланкирован сегментами-крыльями как на 5'-конце так и на 3'-конце, каждый сегмент включает по пять нуклеозидов. Каждый нуклеозид на сегменте-крыле 5' и каждый нуклеозид на сегменте-крыле 3' несут модификацию MOE. Межнуклеозидные связи представляют собой или тиофосфатные связи, или фосфатэфирные связи (Gs Ao Co Co Gs Cs Ts Ts Gs As Gs Ts Ts Ts Gs Co Co Ao Cs A; в которых «s» обозначает тиофосфатную межнуклеозидную связь, «o» обозначает фосфатэфирную связь, а A, G, C, T обозначают соответствующие нуклеозиды). Все цитозиновые остатки на всем протяжении данного гэпмера являются 5-метилцитозинами. Последовательность ISIS 603538 имеет целевой сайт инициации из нуклеозида 2872 последовательности мРНК C9ORF72 крысы, обозначенную в данном документе как SEQ ID №: 12 (№ доступа в базе данных GENBANK NM_001007702.1).

Эксперимент на мышах 1

Каждой мыши в группе из 4 мышей линии C57BL/6 инъекционно ввели 50 мкг, 100 мкг, 300 мкг, 500 мкг, или 700 мкг последовательности ISIS 571883, введение провели посредством интрацеребровентрикулярной болюсной инъекции. Контрольной группе из четырех мышей линии C57/BL6 сходным образом ввели PBS. Животным провели анестезию 3% изофлурана и поместили на стереотаксическую рамку. После стерилизации места хирургического вмешательства, каждую мышь инъецировали вентрально-дорсально от брегмы на 0,2 мм в глубину и на 3 мм дорсовентрально к брегме вышеупомянутыми дозами ISIS 571883 с использованием шприца Гамильтона. Разрез был закрыт наложением шва. Мышам дали возможность восстановиться в течение 14 дней, после чего провели эвтаназию в соответствии с гуманным протоколом, утвержденным Институциональным комитетом по содержанию и использованию животных. Ткани головного и спинного мозга собрали и быстро заморозили в жидком азоте. Перед замораживанием сделали пять поперечных срезов тканей, используя матрицу мозга мыши.

Анализ РНК

Для анализа экспрессии мРНК C9ORF72 экстрагировали РНК из среза головного мозга размером 2-3 мм за местом введения из фронтального кортекса головного мозга и из люмбального среза ткани спинного мозга. Экспрессию мРНК C9ORF72 измерили методом ПЦР в режиме реального времени. Полученные данные представлены в Таблице 31. Результаты указывают, что лечение увеличивающимися дозами ISIS 571883 привели к дозозависимому ингибированию экспрессии мРНК C9ORF72.

Оценивали также индукцию микроглиального маркера AIF-1 путем измерения проявления токсичности на ЦНС. Полученные данные представлены в Таблице 32. Результаты указывают, что лечение увеличивающимися дозами ISIS 571883 не привели к статистически значимому увеличению экспрессии мРНК AIF-1. Следовательно, инъекция ISIS 571883 на этой модели была признана переносимой.

Таблица 31

Процент ингибирования экспрессии мРНК C9ORF72 по сравнению с контролем PBS.

Доза (мкг)	Задняя часть головного мозга	Кортекс	Спинной мозг
50	22	8	46
100	22	12	47
300	55	47	67
500	61	56	78
700	65	65	79

Таблица 32

Процент экспрессии мРНК AIF-1 по сравнению с экспрессией, вызванной контрольным PBS

Доза (мкг)	Задняя часть головного мозга	Спинной мозг
50	102	89
100	105	111
300	107	98
500	131	124
700	122	116

Эксперимент на мышах 2

Каждой мыши в группе из 4 C57BL/6 мышей инъекционно ввели 500 мкг последовательности ISIS 571883, введение провели посредством интрацеребровентрикулярной (ИЦВ) болюсной инъекции по методике, аналогичной описанной выше. Контрольной группе из четырех мышей линии C57/BL6 сходным образом ввели PBS. Мышей исследовали в равноудаленные временные точки после ИЦВ введения.

Анализ поведения

Применили два стандартных исследования для оценки двигательного поведения:

исследование с вращающимся стержнем и анализ силы сжатия. В случае исследований с вращающимся стержнем измеряли время задержки падения. Полученные данные этих исследований представлены в Таблицах 33 и 34. Результаты указывают на то, что не было отмечено статистически значимых изменений двигательного поведения мышей в результате антисмыслового ингибирования ISIS 571883 или из-за ИЦВ введения. Следовательно, антисмысловое ингибирование гена C9ORF72 на этой модели было признано переносимым.

Таблица 33

Задержка падения (с) при исследовании с вращающимся стержнем.

Недель после инъекции	PBS	ISIS 571883
0	66	66
4	91	70
8	94	84

Таблица 34

Средняя сила сжатия задней лапы (г) в анализе силы сжатия

Недель после инъекции	PBS	ISIS 571883
0	57	63
1	65	51
2	51	52
3	51	51
4	59	72
5	60	64
6	61	72
7	67	68
8	66	70
9	63	61
10	48	46

Эксперимент на крысах

Каждой крысе в группе из 4 крыс линии Спрег-Доули инъекционно ввели 700 мкг, 1000 мкг, или 3000 мкг ISIS 603538, введение провели посредством интратекальной болюсной инъекции. Контрольной группе из четырех крыс линии Спрег-Доули аналогичным образом ввели PBS. Животным провели анестезию 3% изофлурана и поместили на стереотаксическую рамку. После стерилизации места хирургического вмешательства каждой крысе инъецировали 30 мкл раствора антисмыслового олигонуклеотида (ACO), вводимого через интратекальный катетер длиной 8 см на глубину 2 см в спинномозговой канал с промывкой 50 мкл. Крысам дали возможность восстановиться в течение 4 недель, после чего провели эвтаназию животных в соответствии с гуманным протоколом, утвержденным Институциональным комитетом по содержанию и использованию животных.

Анализ РНК

Для анализа экспрессии мРНК C9ORF72 экстрагировали из среза головного мозга размером 2-3 мм за местом введения из фронтального кортекса головного мозга и из цервикального и люмбального срезов ткани спинного мозга. Экспрессию мРНК C9ORF72 измерили методом ПЦР в режиме реального времени. Полученные данные представлены в Таблице 35. Результаты указывают, что лечение увеличивающимися дозами ISIS 603538 привели к дозозависимому ингибированию экспрессии мРНК C9ORF72.

Оценивали также индукцию микроглиального маркера AIF-1 путем измерения проявления токсичности на ЦНС. Полученные данные представлены в Таблице 36. Результаты указывают, что лечение увеличивающимися дозами ISIS 603538 не привели к статистически значимому увеличению экспрессии мРНК AIF-1. Следовательно, инъекция ISIS 603538 на этой модели была признана переносимой.

Таблица 35

Процент ингибирования экспрессии мРНК C9ORF72 по сравнению с контролем PBS

Доза (мкг)	Головной мозг (срез 1 мм)	Кортекс	Спинной мозг (люмбальный)	Спинной мозг (цервикальный)
700	21	4	86	74
1000	53	49	88	82
3000	64	62	88	80

Таблица 36

Процент экспрессии мРНК AIF-1 по сравнению с экспрессией, вызванной контрольным PBS

Доза (мкг)	Головной мозг (срез 1 мм)	Кортекс	Спинной мозг (люмбальный)	Спинной мозг (цервикальный)
700	97	119	98	89
1000	105	113	122	96
3000	109	141	156	115

Анализ массы тела

Массу тела крыс измерили во временные точки через равноудаленные интервалы. Полученные данные представлены в Таблице 37. Результаты указывают, что лечение увеличивающимися дозами ISIS 603538 не привели к каким-либо статистически значимым изменениям массы тела крыс.

Таблица 37

Массы тела крыс (% первоначальной массы тела)

	Доза (мкг)	Неделя 1	Неделя 2	Неделя 3	Неделя 4	Неделя 5
PBS		100	94	103	105	109
ISIS 603538	700	100	94	98	103	107
	1000	100	95	97	101	103
	3000	100	92	98	102	105

Пример 8: Ингибирование антисмыслового C9ORF72 с помощью 5-8-5 MOE гэпмеров со смешанными остовами и Дэокси, MOE и cEt антисмысловыми олигонуклеотидами со смешанными остовами

Антисмысловые олигонуклеотиды описанные в Примере 6 указанный выше (см. Таблицу 23 и Таблицу 24 указанные выше) были протестированы в клетках HepG2 в серии опытов в аналогичных условиях культивирования. ISIS 576816, ранее испытанная в PCT/US 2013/065073 (в заявке заявляется приоритет по заявке США №61/714132, поданной 15 октября 2012 г., была использована в качестве эталона олигонуклеотида для исследования с дезокси, MOE, и cEt антисмысловыми олигонуклеотидами. Результаты каждого эксперимента представлены в таблицах, показанных ниже. Культивированные до плотности 20000 клеток на лунку клетки HepG2 трансфецировали с применением электропорации с помощью антисмыслового олигонуклеотида в концентрации 500 нМ. По прошествии периода обработки в течение приблизительно 24 часов, РНК выделили из клеток и измерили уровни мРНК C9ORF72 методом количественной ПЦР в режиме реального времени. Набор RTS3905 праймеров-зондов человека был использован для измерения варианта мРНК патогенного связанного

C9ORF72, который представляет собой продукт пре-мРНК, содержащей гексануклеотидный повтор. Уровни варианта мРНК патогенного связанного C9ORF72 были нормированы по суммарному содержанию РНК в клетке, измеренному с помощью RIBOGREEN®. Результаты представлены в виде процента ингибирования C9ORF72 по сравнению с необработанными контрольными клетками.

Таблица 38

Процент ингибирования варианта мРНК патогенного связанного C9ORF72 по сравнению с контролем PBS при помощи 5-8-5 MOE гэпмеров со смешанными остовами, нацеленными на SEQ ID №: 2

ISIS №	Последовательность	Связь	SEQ ID №: 2 Сайт инициации	SEQ ID №: 2 Сайт терминации	% ингибирования	SEQ ID №
672581	GTGAGAGCAAGTAGTGGG	sooossssssssooss	1326	1343	11	744
672582	TGTGAGAGCAAGTAGTGG	sooossssssssooss	1327	1344	32	745
672583	CTGTGAGAGCAAGTAGTG	sooossssssssooss	1328	1345	14	746

672584	ACTGTGAGAGCAAGTAGT	soooossssssssooss	1329	1346	1	747
672585	TACTGTGAGAGCAAGTAG	soooossssssssooss	1330	1347	14	748
672586	GTACTGTGAGAGCAAGTA	soooossssssssooss	1331	1348	22	749
672587	AGTACTGTGAGAGCAAGT	soooossssssssooss	1332	1349	0	750
672588	GAGTACTGTGAGAGCAAG	soooossssssssooss	1333	1350	8	751
672589	CGAGTACTGTGAGAGCAA	soooossssssssooss	1334	1351	15	752
672590	GCGAGTACTGTGAGAGCA	soooossssssssooss	1335	1352	13	753
672591	AGCGAGTACTGTGAGAGC	soooossssssssooss	1336	1353	32	754
672592	CAGCGAGTACTGTGAGAG	soooossssssssooss	1337	1354	39	755
672593	TCAGCGAGTACTGTGAGA	soooossssssssooss	1338	1355	15	756
672594	CTCAGCGAGTACTGTGAG	soooossssssssooss	1339	1356	14	757
672595	CCTCAGCGAGTACTGTGA	soooossssssssooss	1340	1357	40	758
672596	CCCTCAGCGAGTACTGTG	soooossssssssooss	1341	1358	28	759
672597	ACCCTCAGCGAGTACTGT	soooossssssssooss	1342	1359	30	760
672598	CACCCTCAGCGAGTACTG	soooossssssssooss	1343	1360	46	761
672599	TCACCCTCAGCGAGTACT	soooossssssssooss	1344	1361	40	762
672600	TTCACCCTCAGCGAGTAC	soooossssssssooss	1345	1362	25	763
672601	GTTCACCCTCAGCGAGTA	soooossssssssooss	1346	1363	15	764
672602	TGTTCACCCTCAGCGAGT	soooossssssssooss	1347	1364	35	765
672603	TTGTTCACCCTCAGCGAG	soooossssssssooss	1348	1365	22	766
672604	CTTGTTCACCCTCAGCGA	soooossssssssooss	1349	1366	6	767
672605	TCTTGTTCACCCTCAGCG	soooossssssssooss	1350	1367	26	768
672606	TTCTTGTTCACCCTCAGC	soooossssssssooss	1351	1368	11	769
672607	TTTCTTGTTCACCCTCAG	soooossssssssooss	1352	1369	9	770
672608	TTTTCTTGTTCACCCTCA	soooossssssssooss	1353	1370	36	771
672609	CTTTTCTTGTTCACCCTC	soooossssssssooss	1354	1371	25	772
672610	TCTTTTCTTGTTCACCCT	soooossssssssooss	1355	1372	16	773
672611	GTCTTTTCTTGTTCACCC	soooossssssssooss	1356	1373	45	774
672612	GGTCTTTTCTTGTTCACC	soooossssssssooss	1357	1374	15	775
672613	AGGTCTTTTCTTGTTCAC	soooossssssssooss	1358	1375	10	776
672614	CAGGTCTTTTCTTGTTCA	soooossssssssooss	1359	1376	25	777
672615	TCAGGTCTTTTCTTGTTC	soooossssssssooss	1360	1377	21	778
672616	ATCAGGTCTTTTCTTGTT	soooossssssssooss	1361	1378	15	779
672617	TATCAGGTCTTTTCTTGT	soooossssssssooss	1362	1379	27	780
672618	TTATCAGGTCTTTTCTTG	soooossssssssooss	1363	1380	14	781
672619	TTTATCAGGTCTTTTCTT	soooossssssssooss	1364	1381	46	782
672620	AATCTTTATCAGGTCTTT	soooossssssssooss	1368	1385	31	783
672621	TAATCTTTATCAGGTCTT	soooossssssssooss	1369	1386	12	784
672622	TTAATCTTTATCAGGTCT	soooossssssssooss	1370	1387	27	785
672623	GTTAATCTTTATCAGGTC	soooossssssssooss	1371	1388	9	786
672624	GGTTAATCTTTATCAGGT	soooossssssssooss	1372	1389	53	787

672625	TGGTTAATCTTTATCAGG	soooossssssssooss	1373	1390	17	788
672626	CTGGTTAATCTTTATCAG	soooossssssssooss	1374	1391	11	789
672627	TCTGGTTAATCTTTATCA	soooossssssssooss	1375	1392	16	790
672628	TTCTGGTTAATCTTTATC	soooossssssssooss	1376	1393	22	791
672629	TCCCTCCTTGTTTTCTTC	soooossssssssooss	1391	1408	0	792
672630	TTTCCCTCCTTGTTTTCT	soooossssssssooss	1393	1410	8	793
672631	GTTTCCCTCCTTGTTTTC	soooossssssssooss	1394	1411	0	794
672632	TGTTTCCCTCCTTGTTTT	soooossssssssooss	1395	1412	25	795
672633	TTGTTTCCCTCCTTGTTT	soooossssssssooss	1396	1413	0	796
672634	GTTGTTTCCCTCCTTGTT	soooossssssssooss	1397	1414	10	797
672635	GGTTGTTTCCCTCCTTGT	soooossssssssooss	1398	1415	15	798
672636	CGGTTGTTTCCCTCCTTG	soooossssssssooss	1399	1416	49	799
672637	GCGGTTGTTTCCCTCCTT	soooossssssssooss	1400	1417	49	800
672638	TGCGGTTGTTTCCCTCCT	soooossssssssooss	1401	1418	23	801
672639	CTGCGGTTGTTTCCCTCC	soooossssssssooss	1402	1419	21	802
672640	GCTGCGGTTGTTTCCCTC	soooossssssssooss	1403	1420	52	803
672641	GGCTGCGGTTGTTTCCCT	soooossssssssooss	1404	1421	23	804
672642	AGGCTGCGGTTGTTTCCC	soooossssssssooss	1405	1422	35	805
672643	CAGGCTGCGGTTGTTTCC	soooossssssssooss	1406	1423	22	806
672644	ACAGGCTGCGGTTGTTTC	soooossssssssooss	1407	1424	27	807
672645	TACAGGCTGCGGTTGTTT	soooossssssssooss	1408	1425	21	808
672646	CTACAGGCTGCGGTTGTT	soooossssssssooss	1409	1426	18	809
672647	GCTACAGGCTGCGGTTGT	soooossssssssooss	1410	1427	16	810
672648	TGCTACAGGCTGCGGTTG	soooossssssssooss	1411	1428	10	811
672649	TTGCTACAGGCTGCGGTT	soooossssssssooss	1412	1429	0	812
672650	CTTGCTACAGGCTGCGGT	soooossssssssooss	1413	1430	27	813
672651	GCTTGCTACAGGCTGCGG	soooossssssssooss	1414	1431	53	814
672652	AGCTTGCTACAGGCTGCG	soooossssssssooss	1415	1432	38	815
672653	GAGCTTGCTACAGGCTGC	soooossssssssooss	1416	1433	7	816
672654	AGAGCTTGCTACAGGCTG	soooossssssssooss	1417	1434	7	817
672655	CAGAGCTTGCTACAGGCT	soooossssssssooss	1418	1435	15	818
672656	CCAGAGCTTGCTACAGGC	soooossssssssooss	1419	1436	22	819
672657	TCCAGAGCTTGCTACAGG	soooossssssssooss	1420	1437	43	820
672658	TTCCAGAGCTTGCTACAG	soooossssssssooss	1421	1438	20	821
672659	GTTCCAGAGCTTGCTACA	soooossssssssooss	1422	1439	12	822
672660	AGTTCCAGAGCTTGCTAC	soooossssssssooss	1423	1440	11	823
672661	GAGTTCCAGAGCTTGCTA	soooossssssssooss	1424	1441	39	824
672662	TGAGTTCCAGAGCTTGCT	soooossssssssooss	1425	1442	18	825
672663	CTGAGTTCCAGAGCTTGC	soooossssssssooss	1426	1443	26	826
672664	CCTGAGTTCCAGAGCTTG	soooossssssssooss	1427	1444	69	827
672665	TCCTGAGTTCCAGAGCTT	soooossssssssooss	1428	1445	56	828

672666	CTCCTGAGTTCCAGAGCT	sooosssssssssooss	1429	1446	28	829
672667	ACTCCTGAGTTCCAGAGC	sooosssssssssooss	1430	1447	51	830
672668	GACTCCTGAGTTCCAGAG	sooosssssssssooss	1431	1448	39	831
672669	CGACTCCTGAGTTCCAGA	sooosssssssssooss	1432	1449	32	832
672670	GCGACTCCTGAGTTCCAG	sooosssssssssooss	1433	1450	66	833
672671	CGCGACTCCTGAGTTCCA	sooosssssssssooss	1434	1451	67	834
672672	GCGCGACTCCTGAGTTCC	sooosssssssssooss	1435	1452	48	835
672673	CGCGCGACTCCTGAGTTC	sooosssssssssooss	1436	1453	38	836
672674	GCGCGCGACTCCTGAGTT	sooosssssssssooss	1437	1454	53	837
672675	AGCGCGCGACTCCTGAGT	sooosssssssssooss	1438	1455	58	838
672676	TAGCGCGCGACTCCTGAG	sooosssssssssooss	1439	1456	55	839
672677	CTAGCGCGCGACTCCTGA	sooosssssssssooss	1440	1457	47	840
672678	CCTAGCGCGCGACTCCTG	sooosssssssssooss	1441	1458	56	841
672679	CCCTAGCGCGCGACTCCT	sooosssssssssooss	1442	1459	74	842
672680	CCCCTAGCGCGCGACTCC	sooosssssssssooss	1443	1460	43	843
672681	GCCCCTAGCGCGCGACTC	sooosssssssssooss	1444	1461	53	844
672682	GGCCCCTAGCGCGCGACT	sooosssssssssooss	1445	1462	42	845
672683	CGGCCCCTAGCGCGCGAC	sooosssssssssooss	1446	1463	69	846
672684	CCGGCCCCTAGCGCGCGA	sooosssssssssooss	1447	1464	29	847
672685	CCCGGCCCCTAGCGCGCG	sooosssssssssooss	1448	1465	21	848
672686	CCCCGGCCCCTAGCGCGC	sooosssssssssooss	1449	1466	35	849
672687	GCCCCGGCCCCTAGCGCG	sooosssssssssooss	1450	1467	41	850
672688	GGCCCCGGCCCCTAGCGC	sooosssssssssooss	1451	1468	46	851
672689	CGGCCCCGGCCCCTAGCG	sooosssssssssooss	1452	1469	28	852
672690	CCGGCCCCGGCCCCTAGC	sooosssssssssooss	1453	1470	33	853
672691	CCCGGCCCCGGCCCCTAG	sooosssssssssooss	1454	1471	10	854
672692	CCCCGGCCCCGGCCCCTA	sooosssssssssooss	1455	1472	35	855
672693	ACGCCCCGGCCCCGGCCC	sooosssssssssooss	1464	1481	57	856
672694	CACGCCCCGGCCCCGGCC	sooosssssssssooss	1465	1482	39	857
672695	CCACGCCCCGGCCCCGGC	sooosssssssssooss	1466	1483	48	858
672696	ACCACGCCCCGGCCCCGG	sooosssssssssooss	1467	1484	39	859
672697	GACCACGCCCCGGCCCCG	sooosssssssssooss	1468	1485	54	860
672698	CGACCACGCCCCGGCCCC	sooosssssssssooss	1469	1486	48	861
672699	CCGACCACGCCCCGGCCC	sooosssssssssooss	1470	1487	52	862
672700	CCCGACCACGCCCCGGCC	sooosssssssssooss	1471	1488	67	863
672701	CCCCGACCACGCCCCGGC	sooosssssssssooss	1472	1489	42	864
672702	GCCCCGACCACGCCCCGG	sooosssssssssooss	1473	1490	11	865
672703	CGCCCCGACCACGCCCCG	sooosssssssssooss	1474	1491	23	866
672704	CCGCCCCGACCACGCCCC	sooosssssssssooss	1475	1492	50	867
672705	CCCGCCCCGACCACGCCC	sooosssssssssooss	1476	1493	23	868
672706	GCCCGCCCCGACCACGCC	sooosssssssssooss	1477	1494	24	869

672707	GGCCCGCCCCGACCACGC	sooosssssssssooss	1478	1495	44	870
672708	GGGCCCGCCCCGACCACG	sooosssssssssooss	1479	1496	29	871
672709	CGGGCCCGCCCCGACCAC	sooosssssssssooss	1480	1497	7	872
672710	CCGGGCCCGCCCCGACCA	sooosssssssssooss	1481	1498	30	873
672711	CCCGGGCCCGCCCCGACC	sooosssssssssooss	1482	1499	16	874
672712	CCCCGGGCCCGCCCCGAC	sooosssssssssooss	1483	1500	14	875
672713	AGCCCCGCCCCGGGCCCG	sooosssssssssooss	1502	1519	32	876
672714	CAGCCCCGCCCCGGGCCC	sooosssssssssooss	1503	1520	22	877
672715	GCAGCCCCGCCCCGGGCC	sooosssssssssooss	1504	1521	1	878
672716	CGCAGCCCCGCCCCGGGC	sooosssssssssooss	1505	1522	29	879
672717	CCGCAGCCCCGCCCCGGG	sooosssssssssooss	1506	1523	51	880
672718	ACCGCAGCCCCGCCCCGG	sooosssssssssooss	1507	1524	45	881
672719	AACCGCAGCCCCGCCCCG	sooosssssssssooss	1508	1525	12	882
672720	CAACCGCAGCCCCGCCCC	sooosssssssssooss	1509	1526	7	883
672721	GCAACCGCAGCCCCGCCC	sooosssssssssooss	1510	1527	38	884
672722	CGCAACCGCAGCCCCGCC	sooosssssssssooss	1511	1528	34	885
672723	CCGCAACCGCAGCCCCGC	sooosssssssssooss	1512	1529	58	886
672724	ACCGCAACCGCAGCCCCG	sooosssssssssooss	1513	1530	39	887
672725	CACCGCAACCGCAGCCCC	sooosssssssssooss	1514	1531	43	888
672726	GCACCGCAACCGCAGCCC	sooosssssssssooss	1515	1532	41	889
672727	GGCACCGCAACCGCAGCC	sooosssssssssooss	1516	1533	18	890
672728	AGGCACCGCAACCGCAGC	sooosssssssssooss	1517	1534	53	891
672729	CAGGCACCGCAACCGCAG	sooosssssssssooss	1518	1535	26	892
672730	GCAGGCACCGCAACCGCA	sooosssssssssooss	1519	1536	54	893
672731	CGCAGGCACCGCAACCGC	sooosssssssssooss	1520	1537	41	894
672732	GCGCAGGCACCGCAACCG	sooosssssssssooss	1521	1538	46	895
672733	GGCGCAGGCACCGCAACC	sooosssssssssooss	1522	1539	7	896
672734	GGGCGCAGGCACCGCAAC	sooosssssssssooss	1523	1540	26	897

Таблица 39

Процент ингибирования варианта мРНК патогенного связанного C9ORF72 по сравнению с контролем PBS при помощи Дезокси, MOE и cEt антисмысловых олигонуклеотидов со смешанными остовами, нацеленными на SEQ ID №: 2

ISIS №	Последовательность	Химия	Связь	SEQ ID №: 2 Сайт инициации	SEQ ID №: 2 Сайт терминации	% ингибирования	SEQ ID №
576816	GCCTTACTCTAGGACCAAGA	eeeee-d10-eeeee	sssssssssssssssssss	7990	8009	71	20
6727	TGAGAGCAAGTAGTGG	eeekk	soosssssssssoo	1326	1342	5	898

35	G	-d7-kkeee	ss				
672736	GTGAGAGCAAGTAGTGG	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1327	1343	35	899
672737	TGTGAGAGCAAGTAGTG	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1328	1344	0	900
672738	CTGTGAGAGCAAGTAGT	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1329	1345	63	901
672739	ACTGTGAGAGCAAGTAG	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1330	1346	0	902
672740	TACTGTGAGAGCAAGTA	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1331	1347	65	903
672741	GTACTGTGAGAGCAAGT	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1332	1348	13	904
672742	AGTACTGTGAGAGCAAG	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1333	1349	46	905
672743	GAGTACTGTGAGAGCAA	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1334	1350	55	906
672744	CGAGTACTGTGAGAGCA	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1335	1351	76	907
672745	GCGAGTACTGTGAGAGC	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1336	1352	11	908
672746	AGCGAGTACTGTGAGAG	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1337	1353	11	909
672747	CAGCGAGTACTGTGAGA	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1338	1354	51	910
672748	TCAGCGAGTACTGTGAG	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1339	1355	20	911
672749	CTCAGCGAGTACTGTGA	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1340	1356	12	912
672750	CCTCAGCGAGTACTGTG	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1341	1357	2	913
672751	CCCTCAGCGAGTACTGT	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssooss	1342	1358	39	914
672752	ACCCTCAGCGAGTACTG	eeekk-d7-	soosssssssssooss	1343	1359	27	915

		kkeee					
672753	CACCCTCAGCGAGTACT	eeekk-d7-kkeee	soossssssssssooss	1344	1360	33	916
672754	TCACCCTCAGCGAGTAC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssssooss	1345	1361	0	917
672755	TTCACCCTCAGCGAGTA	eeekk-d7-kkeee	soossssssssssooss	1346	1362	13	918
672756	GTTCACCCTCAGCGAGT	eeekk-d7-kkeee	soossssssssssooss	1347	1363	45	919
672757	TGTTCACCCTCAGCGAG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssssooss	1348	1364	11	920
672758	TTGTTCACCCTCAGCGA	eeekk-d7-kkeee	soossssssssssooss	1349	1365	0	921
672759	CTTGTTCACCCTCAGCG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssssooss	1350	1366	12	922
672760	TCTTGTTCACCCTCAGC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssssooss	1351	1367	21	923
672761	TTCTTGTTCACCCTCAG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssssooss	1352	1368	0	924
672762	TTTCTTGTTCACCCTCA	eeekk-d7-kkeee	soossssssssssooss	1353	1369	34	925
672763	TTTTCTTGTTCACCCTC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssssooss	1354	1370	16	926
672764	CTTTTCTTGTTCACCCT	eeekk-d7-kkeee	soossssssssssooss	1355	1371	2	927
672765	TCTTTTCTTGTTCACCC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssssooss	1356	1372	24	928
672766	GTCTTTTCTTGTTCACC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssssooss	1357	1373	28	929
672767	GGTCTTTTCTTGTTCAC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssssooss	1358	1374	30	930
672768	AGGTCTTTTCTTGTTCA	eeekk-d7-kkeee	soossssssssssooss	1359	1375	14	931
672769	CAGGTCTTTTCTTGTTC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssssooss	1360	1376	20	932

672770	TCAGGTCTTTTCTTGTT	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1361	1377	2	933
672771	ATCAGGTCTTTTCTTGT	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1362	1378	0	934
672772	TATCAGGTCTTTTCTTG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1363	1379	23	935
672773	TTATCAGGTCTTTTCTT	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1364	1380	39	936
672774	ATCTTTATCAGGTCTTT	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1368	1384	92	937
672775	AATCTTTATCAGGTCTT	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1369	1385	61	938
672776	TAATCTTTATCAGGTCT	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1370	1386	2	939
672777	TTAATCTTTATCAGGTC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1371	1387	33	940
672778	GTTAATCTTTATCAGGT	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1372	1388	53	941
672779	GGTTAATCTTTATCAGG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1373	1389	40	942
672780	TGGTTAATCTTTATCAG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1374	1390	26	943
672781	CTGGTTAATCTTTATCA	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1375	1391	25	944
672782	TCTGGTTAATCTTTATC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1376	1392	44	945
672783	CCCTCCTTGTTTTCTTC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1391	1407	37	946
672784	TCCCTCCTTGTTTTCTT	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1392	1408	10	947
672785	TTCCCTCCTTGTTTTCT	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1393	1409	0	948
672786	TTTCCCTCCTTGTTTTC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1394	1410	0	949
6727	GTTTCCCTCCTTGTTTT	eeekk	soossssssssoo	1395	1411	0	950

87		-d7-kkeee	ss				
672788	TGTTTCCCTCCTTGTTT	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1396	1412	0	951
672789	TTGTTTCCCTCCTTGTT	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1397	1413	0	952
672790	GGTTGTTTCCCTCCTTG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1399	1415	33	953
672791	CGGTTGTTTCCCTCCTT	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1400	1416	0	954
672792	GCGGTTGTTTCCCTCCT	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1401	1417	23	955
672793	TGCGGTTGTTTCCCTCC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1402	1418	0	956
672794	CTGCGGTTGTTTCCCTC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1403	1419	25	957
672795	GCTGCGGTTGTTTCCCT	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1404	1420	5	958
672796	GGCTGCGGTTGTTTCCC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1405	1421	16	959
672797	AGGCTGCGGTTGTTTCC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1406	1422	7	960
672798	CAGGCTGCGGTTGTTTC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1407	1423	0	961
672799	ACAGGCTGCGGTTGTTT	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1408	1424	28	962
672800	TACAGGCTGCGGTTGTT	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1409	1425	33	963
672801	CTACAGGCTGCGGTTGT	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1410	1426	53	964
672802	GCTACAGGCTGCGGTTG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1411	1427	0	965
672803	TGCTACAGGCTGCGGTT	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1412	1428	0	966
672804	TTGCTACAGGCTGCGGT	eeekk-d7-	soossssssssooss	1413	1429	0	967

		kkeee					
672805	CTTGCTACAGGCTGCGG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1414	1430	1	968
672806	GCTTGCTACAGGCTGCG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1415	1431	58	969
672807	AGCTTGCTACAGGCTGC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1416	1432	0	970
672808	GAGCTTGCTACAGGCTG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1417	1433	0	971
672809	AGAGCTTGCTACAGGCT	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1418	1434	71	972
672810	CAGAGCTTGCTACAGGC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1419	1435	18	973
672811	CCAGAGCTTGCTACAGG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1420	1436	0	974
672812	TCCAGAGCTTGCTACAG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1421	1437	19	975
672813	TTCCAGAGCTTGCTACA	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1422	1438	19	976
672814	GTTCCAGAGCTTGCTAC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1423	1439	0	977
672815	AGTTCCAGAGCTTGCTA	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1424	1440	0	978
672816	GAGTTCCAGAGCTTGCT	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1425	1441	14	979
672817	TGAGTTCCAGAGCTTGC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1426	1442	31	980
672818	CTGAGTTCCAGAGCTTG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1427	1443	21	981
672819	CCTGAGTTCCAGAGCTT	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1428	1444	19	982
672820	TCCTGAGTTCCAGAGCT	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1429	1445	46	983
672821	CTCCTGAGTTCCAGAGC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1430	1446	7	984

672822	ACTCCTGAGTTCCAGAG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1431	1447	13	985
672823	GACTCCTGAGTTCCAGA	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1432	1448	19	986
672824	CGACTCCTGAGTTCCAG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1433	1449	23	987
672825	GCGACTCCTGAGTTCCA	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1434	1450	0	988
672826	CGCGACTCCTGAGTTCC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1435	1451	19	989
672827	GCGCGACTCCTGAGTTC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1436	1452	31	990
672828	CGCGCGACTCCTGAGTT	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1437	1453	63	991
672829	GCGCGCGACTCCTGAGT	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1438	1454	28	992
672830	AGCGCGCGACTCCTGAG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1439	1455	58	993
672831	TAGCGCGCGACTCCTGA	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1440	1456	42	994
672832	CTAGCGCGCGACTCCTG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1441	1457	42	995
672833	CCTAGCGCGCGACTCCT	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1442	1458	24	996
672834	CCCTAGCGCGCGACTCC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1443	1459	58	997
672835	CCCCTAGCGCGCGACTC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1444	1460	40	998
672836	GCCCCTAGCGCGCGACT	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1445	1461	0	999
672837	GGCCCCTAGCGCGCGAC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1446	1462	2	1000
672838	CGGCCCCTAGCGCGCGA	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1447	1463	72	1001
6728	CCGGCCCCTAGCGCGC	eeekk	soossssssssoo	1448	1464	0	100

39	G	-d7-kkeee	ss				2
672840	CCCGGCCCCTAGCGCGC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssssooss	1449	1465	28	1003
672841	CCCCGGCCCCTAGCGCG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssssooss	1450	1466	28	1004
672842	GCCCCGGCCCCTAGCGC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssssooss	1451	1467	0	1005
672843	GGCCCCGGCCCCTAGCG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssssooss	1452	1468	23	1006
672844	CGGCCCCGGCCCCTAGC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssssooss	1453	1469	26	1007
672845	CCGGCCCCGGCCCCTAG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssssooss	1454	1470	24	1008
672846	CCCGGCCCCGGCCCCTA	eeekk-d7-kkeee	soossssssssssooss	1455	1471	9	1009
672847	ACGCCCCGGCCCCGGCC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssssooss	1465	1481	3	1010
672848	CACGCCCCGGCCCCGGC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssssooss	1466	1482	19	1011
672849	CCACGCCCCGGCCCCGG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssssooss	1467	1483	50	1012
672850	ACCACGCCCCGGCCCCG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssssooss	1468	1484	0	1013
672851	GACCACGCCCCGGCCCC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssssooss	1469	1485	3	1014
672852	CGACCACGCCCCGGCCC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssssooss	1470	1486	9	1015
672853	CCGACCACGCCCCGGCC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssssooss	1471	1487	24	1016
672854	CCCGACCACGCCCCGGC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssssooss	1472	1488	9	1017
672855	CCCCGACCACGCCCCGG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssssooss	1473	1489	18	1018
672856	GCCCCGACCACGCCCCG	eeekk-d7-	soossssssssssooss	1474	1490	8	1019

		kkeee					
672857	CGCCCCGACCACGCCC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoo ss	1475	1491	0	1020
672858	CCGCCCCGACCACGCC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoo ss	1476	1492	48	1021
672859	CCCGCCCCGACCACGC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoo ss	1477	1493	28	1022
672860	GCCCGCCCCGACCACG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoo ss	1478	1494	0	1023
672861	GGCCCGCCCCGACCAC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoo ss	1479	1495	33	1024
672862	GGGCCCGCCCCGACCA	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoo ss	1480	1496	32	1025
672863	CGGGCCCGCCCCGACC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoo ss	1481	1497	0	1026
672864	CCGGGCCCGCCCCGAC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoo ss	1482	1498	0	1027
672865	CCCGGGCCCGCCCCGA	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoo ss	1483	1499	11	1028
672866	GCAGCCCCGCCCCGGG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoo ss	1505	1521	23	1029
672867	CGCAGCCCCGCCCCGG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoo ss	1506	1522	26	1030
672868	CCGCAGCCCCGCCCCG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoo ss	1507	1523	2	1031
672869	ACCGCAGCCCCGCCCC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoo ss	1508	1524	8	1032
672870	AACCGCAGCCCCGCCC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoo ss	1509	1525	7	1033
672871	CAACCGCAGCCCCGCC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoo ss	1510	1526	1	1034
672872	GCAACCGCAGCCCCGC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoo ss	1511	1527	37	1035
672873	CGCAACCGCAGCCCCG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoo ss	1512	1528	20	1036

672874	CCGCAACCGCAGCCCCG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1513	1529	23	1037
672875	ACCGCAACCGCAGCCCC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1514	1530	8	1038
672876	CACCGCAACCGCAGCCC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1515	1531	22	1039
672877	GCACCGCAACCGCAGCC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1516	1532	19	1040
672878	GGCACCGCAACCGCAGC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1517	1533	25	1041
672879	AGGCACCGCAACCGCAG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1518	1534	21	1042
672880	CAGGCACCGCAACCGCA	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1519	1535	12	1043
672881	GCAGGCACCGCAACCGC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1520	1536	18	1044
672882	CGCAGGCACCGCAACCG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1521	1537	15	1045
672883	GCGCAGGCACCGCAACC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1522	1538	0	1046
672884	GGCGCAGGCACCGCAAC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1523	1539	0	1047

Пример 9: Дозозависимое антисмысловое ингибирование мРНК C9ORF72 человека в клетках HepG2

Антисмысловые олигонуклеотиды из исследования, описанные в Примере 8 выше, демонстрирующие значительное ингибирование мРНК C9ORF72 in vitro, были выбраны и протестированы в различных дозах в клетках HepG2. ISIS 576816, ранее испытанная в PCT/US 2013/065073 (в заявке заявляется приоритет по заявке США № 61/714,132, поданной 15 октября 2012 г.), была использована в качестве эталона олигонуклеотида. Клетки высадили на планшеты в плотности 20000 клеток на лунку и трансфецировали с применением электропорации с помощью концентраций антисмыслового олигонуклеотида 0,11 мкМ, 0,33 мкМ, 1,00 мкМ, или 3,00 мкМ. По прошествии периода обработки в течение приблизительно 16 часов РНК выделили из клеток и измерили уровни мРНК C9ORF72 методом количественной ПЦР в режиме реального времен. Набор RTS3905 праймеров-зондов человека был использован для измерения варианта мРНК патогенного связанного C9ORF72, который представляет собой продукт пре-мРНК, содержащей гексануклеотидный повтор. Уровни мРНК C9ORF72 скорректировали в соответствии с суммарным содержанием РНК, измеренным с помощью красителя RIBOGREEN®. Результаты представлены в виде процента ингибирования уровней C9ORF72, по сравнению с необработанными контрольными клетками.

Как показано в Таблице 39 и 40, уровни общей мРНК C9ORF72 были снижены дозозависимым способом в некоторых обработанных антисмысловыми олигонуклеотидами клетках.

Таблица 39

Дозозависимое ингибирование уровней транскрипта варианта мРНК патогенного связанного C9ORF72 в клетках HepG2

ISIS №	0,11 мкМ	0,33 мкМ	1,00 мкМ	3,00 мкМ
672651	12	39	63	88
672611	13	50	59	79
672602	16	36	62	79
672624	25	54	80	95
672657	19	30	53	75
672582	0	0	20	57
672683	33	57	73	84
672595	39	39	66	88
576816	23	53	78	87
672640	17	26	56	84
672599	28	59	69	87
672637	36	50	66	88
672592	16	38	37	65
672636	24	39	69	88
672652	26	48	63	94
672619	8	12	6	0
672608	12	45	37	59
672598	21	9	55	69
672642	28	35	59	72

Таблица 40

Дозозависимое ингибирование уровней транскрипта варианта мРНК патогенного связанного C9ORF72 в клетках HepG2

ISIS №	0,11 мкМ	0,33 мкМ	1,00 мкМ	3,00 мкМ
672679	2	52	81	95
672693	14	41	53	83
672681	27	42	63	87
672683	10	35	64	82
672678	24	56	77	91
672699	17	31	46	83
672664	7	28	58	87
672665	35	46	62	75
576816	15	55	71	84
672671	36	66	79	87
672676	33	53	71	77
672700	25	45	68	81
672730	24	41	59	80
672670	25	40	60	75
672697	11	41	64	80
672723	30	48	68	88
672728	11	44	49	68
672675	41	48	74	88
672674	19	34	55	61

Пример 10: Антисмысловое ингибирование C9ORF72 с помощью Дезокси, MOE и cEt антисмысловых олигонуклеотидов со смешанными остовами

Антисмысловые олигонуклеотиды, описанные в Примере 6 выше (см. Таблицы 25-28 указанные выше), были протестированы в клетках HepG2 в серии опытов в аналогичных условиях культивирования. ISIS 576816, ранее испытанная в PCTUS 2013/065073 (в заявке заявляется приоритет по заявке США № 61/714,132, поданной 15 октября 2012 г.) была использована в качестве эталона олигонуклеотида для исследования с Дезокси, MOE, и cEt антисмысловыми олигонуклеотидами. Результаты каждого эксперимента представлены в таблицах, показанных ниже. Культивированные до плотности 20000 клеток на лунку клетки HepG2 трансфецировали с применением электропорации с помощью антисмыслового олигонуклеотида в концентрации 700 нМ. По прошествии периода обработки в течение приблизительно 24 часов, РНК выделили из клеток и измерили уровни мРНК C9ORF72 методом количественной ПЦР в режиме реального времени. Набор RTS3905 праймеров-зондов человека был использован для измерения варианта мРНК патогенного связанного C9ORF72, который представляет собой продукт пре-мРНК, содержащей гексануклеотидный повтор. Уровни варианта мРНК патогенного связанного C9ORF72 были нормированы по суммарному содержанию РНК в клетке, измеренному с помощью RIBOGREEN®. Результаты представлены в виде процента ингибирования C9ORF72 по сравнению с необработанными контрольными клетками.

Таблица 41

Процент ингибирования варианта мРНК патогенного связанного C9ORF72 по сравнению с контролем PBS при помощи Дезокси, MOE и cEt антисмысловыми олигонуклеотидами со смешанными остовами, нацеленными на SEQ ID №: 2

ISIS №	Последовательность	Химия	Связь	SEQ ID №: 2 Сайт инициации	SEQ ID №: 2 Сайт терминации	% ингибирования	SEQ ID №
576816	GCCTTACTCTAGGACCAAGA	eeeee-d10-eeeee	sssssssssssssssss	7990	8009	52	20
672885	TGAGAGCAAGTAGTGGG	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1326	1342	10	898
672886	GTGAGAGCAAGTAGTGG	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1327	1343	24	899
672887	TGTGAGAGCAAGTAGTG	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1328	1344	38	900
672888	CTGTGAGAGCAAGTAGT	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1329	1345	37	901
672889	ACTGTGAGAGCAAGTAG	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1330	1346	16	902
672890	TACTGTGAGAGCAAGTA	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1331	1347	26	903
672891	GTACTGTGAGAGCAAGT	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1332	1348	38	904
672892	AGTACTGTGAGAGCAAG	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1333	1349	44	905

672893	GAGTACTGTGAGAGCAA	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1334	1350	57	906
672894	CGAGTACTGTGAGAGCA	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1335	1351	62	907
672895	GCGAGTACTGTGAGAGC	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1336	1352	39	908
672896	AGCGAGTACTGTGAGAG	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1337	1353	54	909
672897	CAGCGAGTACTGTGAGA	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1338	1354	57	910
672898	TCAGCGAGTACTGTGAG	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1339	1355	23	911
672899	CTCAGCGAGTACTGTGA	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1340	1356	34	912
672900	CCTCAGCGAGTACTGTG	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1341	1357	33	913
672901	CCCTCAGCGAGTACTGT	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1342	1358	32	914
672902	ACCCTCAGCGAGTACTG	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1343	1359	62	915
672903	CACCCTCAGCGAGTACT	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1344	1360	59	916
672904	TCACCCTCAGCGAGTAC	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1345	1361	52	917
672905	TTCACCCTCAGCGAGTA	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1346	1362	50	918
672906	GTTCACCCTCAGCGAGT	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1347	1363	38	919
672907	TGTTCACCCTCAGCGAG	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1348	1364	20	920
672908	TTGTTCACCCTCAGCGA	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1349	1365	57	921
672909	CTTGTTCACCCTCAGCG	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1350	1366	66	922

672910	TCTTGTTCACCCTCAGC	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1351	1367	47	923
672911	TTCTTGTTCACCCTCAG	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1352	1368	37	924
672912	TTTCTTGTTCACCCTCA	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1353	1369	36	925
672913	TTTTCTTGTTCACCCTC	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1354	1370	34	926
672914	CTTTTCTTGTTCACCCT	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1355	1371	35	927
672915	TCTTTTCTTGTTCACCC	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1356	1372	41	928
672916	GTCTTTTCTTGTTCACC	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1357	1373	34	929
672917	GGTCTTTTCTTGTTCAC	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1358	1374	23	930
672918	AGGTCTTTTCTTGTTCA	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1359	1375	31	931
672919	CAGGTCTTTTCTTGTTC	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1360	1376	51	932
672920	TCAGGTCTTTTCTTGTT	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1361	1377	15	933
672921	ATCAGGTCTTTTCTTGT	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1362	1378	0	934
672922	TATCAGGTCTTTTCTTG	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1363	1379	31	935
672923	TTATCAGGTCTTTTCTT	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1364	1380	14	936
672924	ATCTTTATCAGGTCTTT	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1368	1384	71	937
672925	AATCTTTATCAGGTCTT	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1369	1385	72	938
672926	TAATCTTTATCAGGTCT	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1370	1386	40	939

672927	TTAATCTTTATCAGGTC	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1371	1387	66	940
672928	GTTAATCTTTATCAGGT	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1372	1388	56	941
672929	GGTTAATCTTTATCAGG	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1373	1389	80	942
672930	TGGTTAATCTTTATCAG	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1374	1390	48	943
672931	CTGGTTAATCTTTATCA	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1375	1391	48	944
672932	TCTGGTTAATCTTTATC	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1376	1392	54	945
672933	CCCTCCTTGTTTTCTTC	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1391	1407	18	946
672934	TCCCTCCTTGTTTTCTT	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1392	1408	7	947
672935	TTCCCTCCTTGTTTTCT	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1393	1409	10	948
672936	TTTCCCTCCTTGTTTTC	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1394	1410	0	949
672937	GTTTCCCTCCTTGTTTT	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1395	1411	0	950
672938	TGTTTCCCTCCTTGTTT	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1396	1412	9	951
672939	TTGTTTCCCTCCTTGTT	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1397	1413	27	952
672940	GGTTGTTTCCCTCCTTG	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1399	1415	49	953
672941	CGGTTGTTTCCCTCCTT	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1400	1416	17	954
672942	GCGGTTGTTTCCCTCCT	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1401	1417	10	955
672943	TGCGGTTGTTTCCCTCC	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1402	1418	33	956

672944	CTGCGGTTGTTTCCCTC	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1403	1419	29	957
672945	GCTGCGGTTGTTTCCCT	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1404	1420	23	958
672946	GGCTGCGGTTGTTTCCC	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1405	1421	15	959
672947	AGGCTGCGGTTGTTTCC	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1406	1422	24	960
672948	CAGGCTGCGGTTGTTTC	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1407	1423	49	961
672949	ACAGGCTGCGGTTGTTT	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1408	1424	35	962
672950	TACAGGCTGCGGTTGTT	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1409	1425	37	963
672951	CTACAGGCTGCGGTTGT	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1410	1426	4	964
672952	GCTACAGGCTGCGGTTG	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1411	1427	4	965
672953	TGCTACAGGCTGCGGTT	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1412	1428	24	966
672954	TTGCTACAGGCTGCGGT	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1413	1429	8	967
672955	CTTGCTACAGGCTGCGG	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1414	1430	28	968
672956	GCTTGCTACAGGCTGCG	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1415	1431	8	969
672957	AGCTTGCTACAGGCTGC	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1416	1432	5	970
672958	GAGCTTGCTACAGGCTG	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1417	1433	4	971
672959	AGAGCTTGCTACAGGCT	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1418	1434	0	972
672960	CAGAGCTTGCTACAGGC	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1419	1435	12	973

672961	CCAGAGCTTGCTACAGG	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1420	1436	36	974
672962	TCCAGAGCTTGCTACAG	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1421	1437	0	975
672963	TTCCAGAGCTTGCTACA	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1422	1438	11	976
672964	GTTCCAGAGCTTGCTAC	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1423	1439	8	977
672965	AGTTCCAGAGCTTGCTA	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1424	1440	19	978
672966	GAGTTCCAGAGCTTGCT	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1425	1441	48	979
672967	TGAGTTCCAGAGCTTGC	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1426	1442	41	980
672968	CTGAGTTCCAGAGCTTG	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1427	1443	54	981
672969	CCTGAGTTCCAGAGCTT	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1428	1444	58	982
672970	TCCTGAGTTCCAGAGCT	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1429	1445	12	983
672971	CTCCTGAGTTCCAGAGC	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1430	1446	23	984
672972	ACTCCTGAGTTCCAGAG	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1431	1447	30	985
672973	GACTCCTGAGTTCCAGA	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1432	1448	39	986
672974	CGACTCCTGAGTTCCAG	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1433	1449	41	987
672975	GCGACTCCTGAGTTCCA	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1434	1450	31	988
672976	CGCGACTCCTGAGTTCC	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1435	1451	56	989
672977	GCGCGACTCCTGAGTTC	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1436	1452	31	990

672978	CGCGCGACTCCTGAGTT	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1437	1453	45	991
672979	GCGCGCGACTCCTGAGT	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1438	1454	29	992
672980	AGCGCGCGACTCCTGAG	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1439	1455	48	993
672981	TAGCGCGCGACTCCTGA	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1440	1456	68	994
672982	CTAGCGCGCGACTCCTG	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1441	1457	59	995
672983	CCTAGCGCGCGACTCCT	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1442	1458	62	996
672984	CCCTAGCGCGCGACTCC	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1443	1459	69	997
672985	CCCCTAGCGCGCGACTC	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1444	1460	65	998
672986	GCCCCTAGCGCGCGACT	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1445	1461	34	999
672987	GGCCCCTAGCGCGCGAC	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1446	1462	22	1000
672988	CGGCCCCTAGCGCGCGA	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1447	1463	16	1001
672989	CCGGCCCCTAGCGCGCG	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1448	1464	24	1002
672990	CCCGGCCCCTAGCGCGC	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1449	1465	10	1003
672991	CCCCGGCCCCTAGCGCG	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1450	1466	24	1004
672992	GCCCCGGCCCCTAGCGC	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1451	1467	29	1005
672993	GGCCCCGGCCCCTAGCG	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1452	1468	24	1006
672994	CGGCCCCGGCCCCTAGC	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1453	1469	25	1007

672995	CCGGCCCCGGCCCCTAG	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1454	1470	28	1008
672996	CCCGGCCCCGGCCCCTA	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1455	1471	25	1009
672997	ACGCCCCGGCCCCGGCC	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1465	1481	21	1010
672998	CACGCCCCGGCCCCGGC	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1466	1482	17	1011
672999	CCACGCCCCGGCCCCGG	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1467	1483	30	1012
673000	ACCACGCCCCGGCCCCG	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1468	1484	29	1013
673001	GACCACGCCCCGGCCCC	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1469	1485	25	1014
673002	CGACCACGCCCCGGCCC	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1470	1486	37	1015
673003	CCGACCACGCCCCGGCC	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1471	1487	23	1016
673004	CCCGACCACGCCCCGGC	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1472	1488	21	1017
673005	CCCCGACCACGCCCCGG	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1473	1489	9	1018
673006	GCCCCGACCACGCCCCG	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1474	1490	13	1019
673007	CGCCCCGACCACGCCCC	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1475	1491	17	1020
673008	CCGCCCCGACCACGCCC	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1476	1492	20	1021
673009	CCCGCCCCGACCACGCC	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1477	1493	36	1022
673010	GCCCGCCCCGACCACGC	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1478	1494	16	1023
673011	GGCCCGCCCCGACCACG	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1479	1495	3	1024

673012	GGGCCCGCCCCGACCAC	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1480	1496	21	1025
673013	CGGGCCCGCCCCGACCA	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1481	1497	4	1026
673014	CCGGGCCCGCCCCGACC	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1482	1498	21	1027
673015	CCCGGGCCCGCCCCGAC	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1483	1499	15	1028
673016	GCAGCCCCGCCCCGGGC	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1505	1521	3	1029
673017	CGCAGCCCCGCCCCGGG	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1506	1522	7	1030
673018	CCGCAGCCCCGCCCCGG	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1507	1523	7	1031
673019	ACCGCAGCCCCGCCCCG	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1508	1524	8	1032
673020	AACCGCAGCCCCGCCCC	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1509	1525	42	1033
673021	CAACCGCAGCCCCGCCC	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1510	1526	58	1034
673022	GCAACCGCAGCCCCGCC	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1511	1527	44	1035
673023	CGCAACCGCAGCCCCGC	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1512	1528	46	1036
673024	CCGCAACCGCAGCCCCG	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1513	1529	26	1037
673025	ACCGCAACCGCAGCCCC	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1514	1530	20	1038
673026	CACCGCAACCGCAGCCC	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1515	1531	52	1039
673027	GCACCGCAACCGCAGCC	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1516	1532	22	1040
673028	GGCACCGCAACCGCAGC	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1517	1533	32	1041
673029	AGGCACCGCAACCGCAG	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1518	1534	27	1042
673030	CAGGCACCGCAACCGCA	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1519	1535	32	1043
673031	GCAGGCACCGCAACCGC	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1520	1536	38	1044
673032	CGCAGGCACCGCAACCG	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1521	1537	54	1045
673033	GCGCAGGCACCGCAACC	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1522	1538	24	1046
673034	GGCGCAGGCACCGCAAC	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1523	1539	17	1047

Таблица 42

Процент ингибирования варианта мРНК патогенного связанного C9ORF72 по сравнению с контролем PBS при помощи Дезокси, MOE и cEt антисмысловыми олигонуклеотидами со смешанными остовами, нацеленными на SEQ ID №: 2

ISIS №	Последовательность	Химия	Связь	SEQ ID №: 2 Сайт инициации	SEQ ID №: 2 Сайт терминации	% ингибирования	SEQ ID №
576816	GCCTTACTCTAGGACCAAGA	eeeee-d10-eeeee	sssssssssssssssss	7990	8009	75	20
673035	TGAGAGCAAGTAGTGGG	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1326	1342	47	898
673036	GTGAGAGCAAGTAGTGG	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1327	1343	57	899
673037	TGTGAGAGCAAGTAGTG	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1328	1344	39	900
673038	CTGTGAGAGCAAGTAGT	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1329	1345	48	901
673039	ACTGTGAGAGCAAGTAG	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1330	1346	35	902
673040	TACTGTGAGAGCAAGTA	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1331	1347	40	903
673041	GTACTGTGAGAGCAAGT	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1332	1348	35	904
673042	AGTACTGTGAGAGCAAG	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1333	1349	26	905
673043	GAGTACTGTGAGAGCAA	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1334	1350	44	906
673044	CGAGTACTGTGAGAGCA	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1335	1351	44	907

673045	GCGAGTACTGTGAGAGC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1336	1352	36	908
673046	AGCGAGTACTGTGAGAG	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1337	1353	37	909
673047	CAGCGAGTACTGTGAGA	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1338	1354	66	910
673048	TCAGCGAGTACTGTGAG	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1339	1355	22	911
673049	CTCAGCGAGTACTGTGA	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1340	1356	49	912
673050	CCTCAGCGAGTACTGTG	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1341	1357	53	913
673051	CCCTCAGCGAGTACTGT	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1342	1358	52	914
673052	ACCCTCAGCGAGTACTG	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1343	1359	20	915
673053	CACCCTCAGCGAGTACT	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1344	1360	66	916
673054	TCACCCTCAGCGAGTAC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1345	1361	50	917
673055	TTCACCCTCAGCGAGTA	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1346	1362	35	918
673056	GTTCACCCTCAGCGAGT	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1347	1363	46	919
673057	TGTTCACCCTCAGCGAG	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1348	1364	51	920
673058	TTGTTCACCCTCAGCGA	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1349	1365	57	921
673059	CTTGTTCACCCTCAGCG	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1350	1366	50	922
673060	TCTTGTTCACCCTCAGC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1351	1367	41	923
673061	TTCTTGTTCACCCTCAG	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1352	1368	14	924
673062	TTTCTTGTTCACCCTCA	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1353	1369	28	925
673063	TTTTCTTGTTCACCCTC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1354	1370	38	926
673064	CTTTTCTTGTTCACCCT	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1355	1371	38	927
673065	TCTTTTCTTGTTCACCC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1356	1372	30	928
673066	GTCTTTTCTTGTTCACC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1357	1373	47	929
673067	GGTCTTTTCTTGTTCAC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1358	1374	63	930
673068	AGGTCTTTTCTTGTTCA	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1359	1375	71	931
673069	CAGGTCTTTTCTTGTTC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1360	1376	41	932
673070	TCAGGTCTTTTCTTGTT	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1361	1377	24	933

673071	ATCAGGTCTTTTCTTGT	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1362	1378	53	934
673072	TATCAGGTCTTTTCTTG	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1363	1379	44	935
673073	TTATCAGGTCTTTTCTT	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1364	1380	28	936
673074	ATCTTTATCAGGTCTTT	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1368	1384	57	937
673075	AATCTTTATCAGGTCTT	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1369	1385	49	938
673076	TAATCTTTATCAGGTCT	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1370	1386	40	939
673077	TTAATCTTTATCAGGTC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1371	1387	33	940
673078	GTTAATCTTTATCAGGT	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1372	1388	46	941
673079	GGTTAATCTTTATCAGG	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1373	1389	87	942
673080	TGGTTAATCTTTATCAG	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1374	1390	35	943
673081	CTGGTTAATCTTTATCA	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1375	1391	56	944
673082	TCTGGTTAATCTTTATC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1376	1392	59	945
673083	CCCTCCTTGTTTTCTTC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1391	1407	11	946
673084	TCCCTCCTTGTTTTCTT	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1392	1408	10	947
673085	TTCCCTCCTTGTTTTCT	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1393	1409	8	948
673086	TTTCCCTCCTTGTTTTC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1394	1410	26	949
673087	GTTTCCCTCCTTGTTTT	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1395	1411	25	950
673088	TGTTTCCCTCCTTGTTT	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1396	1412	62	951
673089	TTGTTTCCCTCCTTGTT	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1397	1413	51	952
673090	GGTTGTTTCCCTCCTTG	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1399	1415	34	953
673091	CGGTTGTTTCCCTCCTT	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1400	1416	13	954
673092	GCGGTTGTTTCCCTCCT	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1401	1417	37	955
673093	TGCGGTTGTTTCCCTCC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1402	1418	49	956
673094	CTGCGGTTGTTTCCCTC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1403	1419	15	957
673095	GCTGCGGTTGTTTCCCT	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1404	1420	17	958
673096	GGCTGCGGTTGTTTCCC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1405	1421	33	959

673097	AGGCTGCGGTTGTTTCC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1406	1422	43	960
673098	CAGGCTGCGGTTGTTTC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1407	1423	53	961
673099	ACAGGCTGCGGTTGTTT	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1408	1424	21	962
673100	TACAGGCTGCGGTTGTT	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1409	1425	23	963
673101	CTACAGGCTGCGGTTGT	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1410	1426	16	964
673102	GCTACAGGCTGCGGTTG	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1411	1427	24	965
673103	TGCTACAGGCTGCGGTT	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1412	1428	41	966
673104	TTGCTACAGGCTGCGGT	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1413	1429	30	967
673105	CTTGCTACAGGCTGCGG	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1414	1430	13	968
673106	GCTTGCTACAGGCTGCG	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1415	1431	7	969
673107	AGCTTGCTACAGGCTGC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1416	1432	7	970
673108	GAGCTTGCTACAGGCTG	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1417	1433	23	971
673109	AGAGCTTGCTACAGGCT	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1418	1434	38	972
673110	CAGAGCTTGCTACAGGC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1419	1435	22	973
673111	CCAGAGCTTGCTACAGG	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1420	1436	14	974
673112	TCCAGAGCTTGCTACAG	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1421	1437	11	975
673113	TTCCAGAGCTTGCTACA	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1422	1438	24	976
673114	GTTCCAGAGCTTGCTAC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1423	1439	37	977
673115	AGTTCCAGAGCTTGCTA	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1424	1440	34	978
673116	GAGTTCCAGAGCTTGCT	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1425	1441	21	979
673117	TGAGTTCCAGAGCTTGC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1426	1442	47	980
673118	CTGAGTTCCAGAGCTTG	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1427	1443	27	981
673119	CCTGAGTTCCAGAGCTT	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1428	1444	44	982
673120	TCCTGAGTTCCAGAGCT	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1429	1445	39	983
673121	CTCCTGAGTTCCAGAGC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1430	1446	37	984
673122	ACTCCTGAGTTCCAGAG	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1431	1447	40	985

673123	GACTCCTGAGTTCCAGA	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1432	1448	26	986
673124	CGACTCCTGAGTTCCAG	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1433	1449	36	987
673125	GCGACTCCTGAGTTCCA	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1434	1450	55	988
673126	CGCGACTCCTGAGTTCC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1435	1451	55	989
673127	GCGCGACTCCTGAGTTC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1436	1452	64	990
673128	CGCGCGACTCCTGAGTT	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1437	1453	59	991
673129	GCGCGCGACTCCTGAGT	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1438	1454	42	992
673130	AGCGCGCGACTCCTGAG	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1439	1455	60	993
673131	TAGCGCGCGACTCCTGA	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1440	1456	59	994
673132	CTAGCGCGCGACTCCTG	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1441	1457	49	995
673133	CCTAGCGCGCGACTCCT	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1442	1458	62	996
673134	CCCTAGCGCGCGACTCC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1443	1459	62	997
673135	CCCCTAGCGCGCGACTC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1444	1460	65	998
673136	GCCCCTAGCGCGCGACT	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1445	1461	27	999
673137	GGCCCCTAGCGCGCGAC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1446	1462	6	1000
673138	CGGCCCCTAGCGCGCGA	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1447	1463	26	1001
673139	CCGGCCCCTAGCGCGCG	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1448	1464	15	1002
673140	CCCGGCCCCTAGCGCGC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1449	1465	24	1003
673141	CCCCGGCCCCTAGCGCG	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1450	1466	27	1004
673142	GCCCCGGCCCCTAGCGC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1451	1467	28	1005
673143	GGCCCCGGCCCCTAGCG	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1452	1468	28	1006
673144	CGGCCCCGGCCCCTAGC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1453	1469	49	1007
673145	CCGGCCCCGGCCCCTAG	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1454	1470	24	1008
673146	CCCGGCCCCGGCCCCTA	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1455	1471	32	1009
673147	ACGCCCCGGCCCCGGCC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1465	1481	12	1010
673148	CACGCCCCGGCCCCGGC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1466	1482	4	1011

673149	CCACGCCCCGGCCCCGG	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1467	1483	18	1012
673150	ACCACGCCCCGGCCCCG	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1468	1484	5	1013
673151	GACCACGCCCCGGCCCC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1469	1485	20	1014
673152	CGACCACGCCCCGGCCC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1470	1486	52	1015
673153	CCGACCACGCCCCGGCC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1471	1487	4	1016
673154	CCCGACCACGCCCCGGC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1472	1488	9	1017
673155	CCCCGACCACGCCCCGG	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1473	1489	23	1018
673156	GCCCCGACCACGCCCCG	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1474	1490	9	1019
673157	CGCCCCGACCACGCCCC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1475	1491	22	1020
673158	CCGCCCCGACCACGCCC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1476	1492	27	1021
673159	CCCGCCCCGACCACGCC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1477	1493	49	1022
673160	GCCCGCCCCGACCACGC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1478	1494	33	1023
673161	GGCCCGCCCCGACCACG	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1479	1495	7	1024
673162	GGGCCCGCCCCGACCAC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1480	1496	8	1025
673163	CGGGCCCGCCCCGACCA	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1481	1497	12	1026
673164	CCGGGCCCGCCCCGACC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1482	1498	2	1027
673165	CCCGGGCCCGCCCCGAC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1483	1499	13	1028
673166	GCAGCCCCGCCCCGGGC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1505	1521	7	1029
673167	CGCAGCCCCGCCCCGGG	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1506	1522	14	1030
673168	CCGCAGCCCCGCCCCGG	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1507	1523	17	1031
673169	ACCGCAGCCCCGCCCCG	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1508	1524	44	1032
673170	AACCGCAGCCCCGCCCC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1509	1525	40	1033
673171	CAACCGCAGCCCCGCCC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1510	1526	45	1034
673172	GCAACCGCAGCCCCGCC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1511	1527	28	1035
673173	CGCAACCGCAGCCCCGC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1512	1528	31	1036
673174	CCGCAACCGCAGCCCCG	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1513	1529	38	1037

673175	ACCGCAACCGCAGCCCC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1514	1530	47	1038
673176	CACCGCAACCGCAGCCC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1515	1531	37	1039
673177	GCACCGCAACCGCAGCC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1516	1532	41	1040
673178	GGCACCGCAACCGCAGC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1517	1533	34	1041
673179	AGGCACCGCAACCGCAG	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1518	1534	19	1042
673180	CAGGCACCGCAACCGCA	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1519	1535	36	1043
673181	GCAGGCACCGCAACCGC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1520	1536	33	1044
673182	CGCAGGCACCGCAACCG	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1521	1537	37	1045
673183	GCGCAGGCACCGCAACC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1522	1538	6	1046
673184	GGCGCAGGCACCGCAAC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssoooss	1523	1539	11	1047

Таблица 43

Процент ингибирования варианта мРНК патогенного связанного C9ORF72 по сравнению с контролем PBS при помощи Дезокси, MOE и cEt антисмысловыми олигонуклеотидами со смешанными остовами, нацеленными на SEQ ID №: 2

ISIS №	Последовательность	Химия	Связь	SEQ ID №: 2 Сайт инициации	SEQ ID №: 2 Сайт терминации	% ингибирования	SEQ ID №
576816	GCCTTACTCTAGGACCAAGA	eeeee-d10-eeeee	sssssssssssssssssss	7990	8009	79	20
673185	TGAGAGCAAGTAGTGGG	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1326	1342	37	898
673186	GTGAGAGCAAGTAGTGG	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1327	1343	39	899
673187	TGTGAGAGCAAGTAGTG	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1328	1344	33	900
673188	CTGTGAGAGCAAGTAGT	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1329	1345	40	901
673189	ACTGTGAGAGCAAGTAG	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1330	1346	26	902
673190	TACTGTGAGAGCAAGTA	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1331	1347	23	903

673191	GTACTGTGAGAGCAAGT	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1332	1348	50	904
673192	AGTACTGTGAGAGCAAG	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1333	1349	39	905
673193	GAGTACTGTGAGAGCAA	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1334	1350	69	906
673194	CGAGTACTGTGAGAGCA	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1335	1351	72	907
673195	GCGAGTACTGTGAGAGC	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1336	1352	51	908
673196	AGCGAGTACTGTGAGAG	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1337	1353	51	909
673197	CAGCGAGTACTGTGAGA	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1338	1354	59	910
673198	TCAGCGAGTACTGTGAG	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1339	1355	33	911
673199	CTCAGCGAGTACTGTGA	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1340	1356	32	912
673200	CCTCAGCGAGTACTGTG	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1341	1357	46	913
673201	CCCTCAGCGAGTACTGT	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1342	1358	53	914
673202	ACCCTCAGCGAGTACTG	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1343	1359	58	915
673203	CACCCTCAGCGAGTACT	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1344	1360	68	916
673204	TCACCCTCAGCGAGTAC	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1345	1361	70	917
673205	TTCACCCTCAGCGAGTA	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1346	1362	47	918
673206	GTTCACCCTCAGCGAGT	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1347	1363	65	919
673207	TGTTCACCCTCAGCGAG	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1348	1364	31	920

673208	TTGTTCACCCTCAGCGA	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1349	1365	51	921
673209	CTTGTTCACCCTCAGCG	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1350	1366	49	922
673210	TCTTGTTCACCCTCAGC	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1351	1367	61	923
673211	TTCTTGTTCACCCTCAG	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1352	1368	49	924
673212	TTTCTTGTTCACCCTCA	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1353	1369	42	925
673213	TTTTCTTGTTCACCCTC	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1354	1370	36	926
673214	CTTTTCTTGTTCACCCT	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1355	1371	41	927
673215	TCTTTTCTTGTTCACCC	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1356	1372	41	928
673216	GTCTTTTCTTGTTCACC	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1357	1373	36	929
673217	GGTCTTTTCTTGTTCAC	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1358	1374	29	930
673218	AGGTCTTTTCTTGTTCA	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1359	1375	50	931
673219	CAGGTCTTTTCTTGTTC	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1360	1376	60	932
673220	TCAGGTCTTTTCTTGTT	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1361	1377	34	933
673221	ATCAGGTCTTTTCTTGT	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1362	1378	33	934
673222	TATCAGGTCTTTTCTTG	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1363	1379	31	935
673223	TTATCAGGTCTTTTCTT	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1364	1380	10	936
673224	ATCTTTATCAGGTCTTT	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1368	1384	61	937

673225	AATCTTTATCAGGTCTT	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1369	1385	74	938
673226	TAATCTTTATCAGGTCT	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1370	1386	62	939
673227	TTAATCTTTATCAGGTC	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1371	1387	51	940
673228	GTTAATCTTTATCAGGT	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1372	1388	73	941
673229	GGTTAATCTTTATCAGG	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1373	1389	66	942
673230	TGGTTAATCTTTATCAG	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1374	1390	38	943
673231	CTGGTTAATCTTTATCA	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1375	1391	41	944
673232	TCTGGTTAATCTTTATC	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1376	1392	37	945
673233	CCCTCCTTGTTTTCTTC	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1391	1407	26	946
673234	TCCCTCCTTGTTTTCTT	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1392	1408	10	947
673235	TTCCCTCCTTGTTTTCT	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1393	1409	20	948
673236	TTTCCCTCCTTGTTTTC	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1394	1410	1	949
673237	GTTTCCCTCCTTGTTTT	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1395	1411	7	950
673238	TGTTTCCCTCCTTGTTT	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1396	1412	26	951
673239	TTGTTTCCCTCCTTGTT	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1397	1413	28	952
673240	GGTTGTTTCCCTCCTTG	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1399	1415	70	953
673241	CGGTTGTTTCCCTCCTT	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1400	1416	36	954

673242	GCGGTTGTTTCCCTCCT	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1401	1417	21	955
673243	TGCGGTTGTTTCCCTCC	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1402	1418	24	956
673244	CTGCGGTTGTTTCCCTC	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1403	1419	41	957
673245	GCTGCGGTTGTTTCCCT	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1404	1420	23	958
673246	GGCTGCGGTTGTTTCCC	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1405	1421	39	959
673247	AGGCTGCGGTTGTTTCC	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1406	1422	50	960
673248	CAGGCTGCGGTTGTTTC	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1407	1423	32	961
673249	ACAGGCTGCGGTTGTTT	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1408	1424	28	962
673250	TACAGGCTGCGGTTGTT	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1409	1425	41	963
673251	CTACAGGCTGCGGTTGT	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1410	1426	18	964
673252	GCTACAGGCTGCGGTTG	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1411	1427	28	965
673253	TGCTACAGGCTGCGGTT	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1412	1428	28	966
673254	TTGCTACAGGCTGCGGT	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1413	1429	9	967
673255	CTTGCTACAGGCTGCGG	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1414	1430	34	968
673256	GCTTGCTACAGGCTGCG	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1415	1431	28	969
673257	AGCTTGCTACAGGCTGC	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1416	1432	25	970
673258	GAGCTTGCTACAGGCTG	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1417	1433	23	971

673259	AGAGCTTGCTACAGGCT	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1418	1434	0	972
673260	CAGAGCTTGCTACAGGC	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1419	1435	4	973
673261	CCAGAGCTTGCTACAGG	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1420	1436	40	974
673262	TCCAGAGCTTGCTACAG	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1421	1437	35	975
673263	TTCCAGAGCTTGCTACA	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1422	1438	23	976
673264	GTTCCAGAGCTTGCTAC	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1423	1439	36	977
673265	AGTTCCAGAGCTTGCTA	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1424	1440	54	978
673266	GAGTTCCAGAGCTTGCT	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1425	1441	32	979
673267	TGAGTTCCAGAGCTTGC	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1426	1442	32	980
673268	CTGAGTTCCAGAGCTTG	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1427	1443	44	981
673269	CCTGAGTTCCAGAGCTT	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1428	1444	70	982
673270	TCCTGAGTTCCAGAGCT	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1429	1445	43	983
673271	CTCCTGAGTTCCAGAGC	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1430	1446	41	984
673272	ACTCCTGAGTTCCAGAG	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1431	1447	23	985
673273	GACTCCTGAGTTCCAGA	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1432	1448	48	986
673274	CGACTCCTGAGTTCCAG	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1433	1449	34	987
673275	GCGACTCCTGAGTTCCA	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1434	1450	64	988

673276	CGCGACTCCTGAGTTCC	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1435	1451	65	989
673277	GCGCGACTCCTGAGTTC	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1436	1452	62	990
673278	CGCGCGACTCCTGAGTT	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1437	1453	45	991
673279	GCGCGCGACTCCTGAGT	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1438	1454	52	992
673280	AGCGCGCGACTCCTGAG	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1439	1455	65	993
673281	TAGCGCGCGACTCCTGA	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1440	1456	89	994
673282	CTAGCGCGCGACTCCTG	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1441	1457	69	995
673283	CCTAGCGCGCGACTCCT	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1442	1458	68	996
673284	CCCTAGCGCGCGACTCC	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1443	1459	73	997
673285	CCCCTAGCGCGCGACTC	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1444	1460	70	998
673286	GCCCCTAGCGCGCGACT	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1445	1461	45	999
673287	GGCCCCTAGCGCGCGAC	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1446	1462	33	1000
673288	CGGCCCCTAGCGCGCGA	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1447	1463	29	1001
673289	CCGGCCCCTAGCGCGCG	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1448	1464	0	1002
673290	CCCGGCCCCTAGCGCGC	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1449	1465	31	1003
673291	CCCCGGCCCCTAGCGCG	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1450	1466	28	1004
673292	GCCCCGGCCCCTAGCGC	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1451	1467	12	1005

673293	GGCCCCGGCCCCTAGCG	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1452	1468	29	1006
673294	CGGCCCCGGCCCCTAGC	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1453	1469	39	1007
673295	CCGGCCCCGGCCCCTAG	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1454	1470	28	1008
673296	CCCGGCCCCGGCCCCTA	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1455	1471	4	1009
673297	ACGCCCCGGCCCCGGCC	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1465	1481	17	1010
673298	CACGCCCCGGCCCCGGC	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1466	1482	35	1011
673299	CCACGCCCCGGCCCCGG	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1467	1483	28	1012
673300	ACCACGCCCCGGCCCCG	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1468	1484	21	1013
673301	GACCACGCCCCGGCCCC	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1469	1485	28	1014
673302	CGACCACGCCCCGGCCC	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1470	1486	46	1015
673303	CCGACCACGCCCCGGCC	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1471	1487	40	1016
673304	CCCGACCACGCCCCGGC	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1472	1488	16	1017
673305	CCCCGACCACGCCCCGG	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1473	1489	11	1018
673306	GCCCCGACCACGCCCCG	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1474	1490	13	1019
673307	CGCCCCGACCACGCCCC	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1475	1491	43	1020
673308	CCGCCCCGACCACGCCC	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1476	1492	20	1021
673309	CCCGCCCCGACCACGCC	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1477	1493	16	1022

673310	GCCCGCCCCGACCACGC	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1478	1494	44	1023
673311	GGCCCGCCCCGACCACG	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1479	1495	33	1024
673312	GGGCCCGCCCCGACCAC	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1480	1496	1	1025
673313	CGGGCCCGCCCCGACCA	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1481	1497	0	1026
673314	CCGGGCCCGCCCCGACC	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1482	1498	0	1027
673315	CCCGGGCCCGCCCCGAC	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1483	1499	8	1028
673316	GCAGCCCCGCCCCGGGC	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1505	1521	31	1029
673317	CGCAGCCCCGCCCCGGG	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1506	1522	4	1030
673318	CCGCAGCCCCGCCCCGG	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1507	1523	18	1031
673319	ACCGCAGCCCCGCCCCG	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1508	1524	16	1032
673320	AACCGCAGCCCCGCCCC	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1509	1525	39	1033
673321	CAACCGCAGCCCCGCCC	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1510	1526	50	1034
673322	GCAACCGCAGCCCCGCC	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1511	1527	45	1035
673323	CGCAACCGCAGCCCCGC	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1512	1528	56	1036
673324	CCGCAACCGCAGCCCCG	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1513	1529	10	1037
673325	ACCGCAACCGCAGCCCC	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1514	1530	43	1038
673326	CACCGCAACCGCAGCCC	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1515	1531	49	1039

673327	GCACCGCAACCGCAGCC	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1516	1532	35	1040
673328	GGCACCGCAACCGCAGC	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1517	1533	24	1041
673329	AGGCACCGCAACCGCAG	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1518	1534	52	1042
673330	CAGGCACCGCAACCGCA	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1519	1535	38	1043
673331	GCAGGCACCGCAACCGC	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1520	1536	51	1044
673332	CGCAGGCACCGCAACCG	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1521	1537	59	1045
673333	GCGCAGGCACCGCAACC	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1522	1538	24	1046
673334	GGCGCAGGCACCGCAAC	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1523	1539	18	1047

Таблица 44

Процент ингибирования варианта мРНК патогенного связанного C9ORF72 по сравнению с контролем PBS при помощи Дезокси, MOE и cEt антисмысловыми олигонуклеотидами со смешанными остовами, нацеленными на SEQ ID №: 2

ISIS №	Последовательность	Химия	Связь	SEQ ID №: 2 Сайт инициации	SEQ ID №: 2 Сайт терминации	% ингибирования	SEQ ID №
576816	GCCTTACTCTAGGACCAAGA	eeeee-d10-eeeee	sssssssssssssssssss	7990	8009	60	20
673335	TGAGAGCAAGTAGTGGG	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1326	1342	28	898
673336	GTGAGAGCAAGTAGTGG	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1327	1343	27	899
673337	TGTGAGAGCAAGTAGTG	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1328	1344	32	900
673338	CTGTGAGAGCAAGTAGT	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1329	1345	43	901
673339	ACTGTGAGAGCAAGTAG	ekek-d8-	soosssssssssooss	1330	1346	22	902

		kekee					
673340	TACTGTGAGAGCAAGTA	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1331	1347	20	903
673341	GTACTGTGAGAGCAAGT	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1332	1348	53	904
673342	AGTACTGTGAGAGCAAG	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1333	1349	20	905
673343	GAGTACTGTGAGAGCAA	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1334	1350	50	906
673344	CGAGTACTGTGAGAGCA	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1335	1351	45	907
673345	GCGAGTACTGTGAGAGC	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1336	1352	45	908
673346	AGCGAGTACTGTGAGAG	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1337	1353	53	909
673347	CAGCGAGTACTGTGAGA	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1338	1354	35	910
673348	TCAGCGAGTACTGTGAG	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1339	1355	36	911
673349	CTCAGCGAGTACTGTGA	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1340	1356	19	912
673350	CCTCAGCGAGTACTGTG	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1341	1357	21	913
673351	CCCTCAGCGAGTACTGT	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1342	1358	46	914
673352	ACCCTCAGCGAGTACTG	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1343	1359	43	915
673353	CACCCTCAGCGAGTACT	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1344	1360	46	916
673354	TCACCCTCAGCGAGTAC	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1345	1361	40	917
673355	TTCACCCTCAGCGAGTA	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1346	1362	33	918
673356	GTTCACCCTCAGCGAGT	ekek-d8-	soosssssssssooss	1347	1363	11	919

		kekee					
673357	TGTTCACCCTCAGCGAG	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1348	1364	34	920
673358	TTGTTCACCCTCAGCGA	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1349	1365	47	921
673359	CTTGTTCACCCTCAGCG	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1350	1366	54	922
673360	TCTTGTTCACCCTCAGC	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1351	1367	26	923
673361	TTCTTGTTCACCCTCAG	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1352	1368	36	924
673362	TTTCTTGTTCACCCTCA	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1353	1369	29	925
673363	TTTTCTTGTTCACCCTC	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1354	1370	29	926
673364	CTTTTCTTGTTCACCCT	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1355	1371	23	927
673365	TCTTTTCTTGTTCACCC	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1356	1372	36	928
673366	GTCTTTTCTTGTTCACC	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1357	1373	27	929
673367	GGTCTTTTCTTGTTCAC	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1358	1374	21	930
673368	AGGTCTTTTCTTGTTCA	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1359	1375	29	931
673369	CAGGTCTTTTCTTGTTC	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1360	1376	65	932
673370	TCAGGTCTTTTCTTGTT	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1361	1377	2	933
673371	ATCAGGTCTTTTCTTGT	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1362	1378	23	934
673372	TATCAGGTCTTTTCTTG	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1363	1379	40	935
673373	TTATCAGGTCTTTTCTT	ekek-d8-	soossssssssooss	1364	1380	13	936

		kekee					
673374	ATCTTTATCAGGTCTTT	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1368	1384	76	937
673375	AATCTTTATCAGGTCTT	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1369	1385	62	938
673376	TAATCTTTATCAGGTCT	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1370	1386	39	939
673377	TTAATCTTTATCAGGTC	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1371	1387	71	940
673378	GTTAATCTTTATCAGGT	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1372	1388	61	941
673379	GGTTAATCTTTATCAGG	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1373	1389	74	942
673380	TGGTTAATCTTTATCAG	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1374	1390	24	943
673381	CTGGTTAATCTTTATCA	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1375	1391	32	944
673382	TCTGGTTAATCTTTATC	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1376	1392	38	945
673383	CCCTCCTTGTTTTCTTC	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1391	1407	21	946
673384	TCCCTCCTTGTTTTCTT	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1392	1408	0	947
673385	TTCCCTCCTTGTTTTCT	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1393	1409	0	948
673386	TTTCCCTCCTTGTTTTC	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1394	1410	5	949
673387	GTTTCCCTCCTTGTTTT	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1395	1411	0	950
673388	TGTTTCCCTCCTTGTTT	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1396	1412	0	951
673389	TTGTTTCCCTCCTTGTT	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1397	1413	22	952
673390	GGTTGTTTCCCTCCTTG	ekek-d8-	soosssssssssooss	1399	1415	55	953

		kekee					
673391	CGGTTGTTTCCCTCCTT	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1400	1416	25	954
673392	GCGGTTGTTTCCCTCCT	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1401	1417	19	955
673393	TGCGGTTGTTTCCCTCC	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1402	1418	0	956
673394	CTGCGGTTGTTTCCCTC	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1403	1419	13	957
673395	GCTGCGGTTGTTTCCCT	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1404	1420	19	958
673396	GGCTGCGGTTGTTTCCC	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1405	1421	27	959
673397	AGGCTGCGGTTGTTTCC	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1406	1422	13	960
673398	CAGGCTGCGGTTGTTTC	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1407	1423	22	961
673399	ACAGGCTGCGGTTGTTT	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1408	1424	5	962
673400	TACAGGCTGCGGTTGTT	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1409	1425	0	963
673401	CTACAGGCTGCGGTTGT	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1410	1426	0	964
673402	GCTACAGGCTGCGGTTG	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1411	1427	39	965
673403	TGCTACAGGCTGCGGTT	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1412	1428	20	966
673404	TTGCTACAGGCTGCGGT	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1413	1429	24	967
673405	CTTGCTACAGGCTGCGG	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1414	1430	0	968
673406	GCTTGCTACAGGCTGCG	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1415	1431	18	969
673407	AGCTTGCTACAGGCTGC	ekek-d8-	soosssssssssooss	1416	1432	3	970

		kekee					
673408	GAGCTTGCTACAGGCTG	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1417	1433	13	971
673409	AGAGCTTGCTACAGGCT	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1418	1434	29	972
673410	CAGAGCTTGCTACAGGC	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1419	1435	22	973
673411	CCAGAGCTTGCTACAGG	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1420	1436	24	974
673412	TCCAGAGCTTGCTACAG	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1421	1437	4	975
673413	TTCCAGAGCTTGCTACA	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1422	1438	0	976
673414	GTTCCAGAGCTTGCTAC	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1423	1439	19	977
673415	AGTTCCAGAGCTTGCTA	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1424	1440	0	978
673416	GAGTTCCAGAGCTTGCT	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1425	1441	48	979
673417	TGAGTTCCAGAGCTTGC	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1426	1442	14	980
673418	CTGAGTTCCAGAGCTTG	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1427	1443	37	981
673419	CCTGAGTTCCAGAGCTT	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1428	1444	80	982
673420	TCCTGAGTTCCAGAGCT	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1429	1445	26	983
673421	CTCCTGAGTTCCAGAGC	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1430	1446	5	984
673422	ACTCCTGAGTTCCAGAG	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1431	1447	23	985
673423	GACTCCTGAGTTCCAGA	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1432	1448	37	986
673424	CGACTCCTGAGTTCCAG	ekek-d8-	soossssssssooss	1433	1449	5	987

		kekee					
673425	GCGACTCCTGAGTTCCA	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1434	1450	39	988
673426	CGCGACTCCTGAGTTCC	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1435	1451	46	989
673427	GCGCGACTCCTGAGTTC	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1436	1452	50	990
673428	CGCGCGACTCCTGAGTT	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1437	1453	19	991
673429	GCGCGCGACTCCTGAGT	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1438	1454	13	992
673430	AGCGCGCGACTCCTGAG	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1439	1455	51	993
673431	TAGCGCGCGACTCCTGA	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1440	1456	83	994
673432	CTAGCGCGCGACTCCTG	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1441	1457	60	995
673433	CCTAGCGCGCGACTCCT	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1442	1458	37	996
673434	CCCTAGCGCGCGACTCC	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1443	1459	60	997
673435	CCCCTAGCGCGCGACTC	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1444	1460	62	998
673436	GCCCCTAGCGCGCGACT	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1445	1461	41	999
673437	GGCCCCTAGCGCGCGAC	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1446	1462	8	1000
673438	CGGCCCCTAGCGCGCGA	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1447	1463	31	1001
673439	CCGGCCCCTAGCGCGCG	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1448	1464	18	1002
673440	CCCGGCCCCTAGCGCGC	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1449	1465	6	1003
673441	CCCCGGCCCCTAGCGCG	ekek-d8-	soossssssssooss	1450	1466	23	1004

		kekee					
673442	GCCCCGGCCCCTAGCGC	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1451	1467	8	1005
673443	GGCCCCGGCCCCTAGCG	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1452	1468	18	1006
673444	CGGCCCCGGCCCCTAGC	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1453	1469	28	1007
673445	CCGGCCCCGGCCCCTAG	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1454	1470	9	1008
673446	CCCGGCCCCGGCCCCTA	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1455	1471	5	1009
673447	ACGCCCCGGCCCCGGCC	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1465	1481	23	1010
673448	CACGCCCCGGCCCCGGC	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1466	1482	14	1011
673449	CCACGCCCCGGCCCCGG	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1467	1483	35	1012
673450	ACCACGCCCCGGCCCCG	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1468	1484	30	1013
673451	GACCACGCCCCGGCCCC	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1469	1485	0	1014
673452	CGACCACGCCCCGGCCC	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1470	1486	15	1015
673453	CCGACCACGCCCCGGCC	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1471	1487	42	1016
673454	CCCGACCACGCCCCGGC	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1472	1488	19	1017
673455	CCCCGACCACGCCCCGG	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1473	1489	21	1018
673456	GCCCCGACCACGCCCCG	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1474	1490	9	1019
673457	CGCCCCGACCACGCCCC	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1475	1491	45	1020
673458	CCGCCCCGACCACGCCC	ekek-d8-	soosssssssssooss	1476	1492	14	1021

		kekee					
673459	CCCGCCCCGACCACGCC	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1477	1493	2	1022
673460	GCCCGCCCCGACCACGC	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1478	1494	28	1023
673461	GGCCCGCCCCGACCACG	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1479	1495	19	1024
673462	GGGCCCGCCCCGACCAC	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1480	1496	26	1025
673463	CGGGCCCGCCCCGACCA	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1481	1497	12	1026
673464	CCGGGCCCGCCCCGACC	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1482	1498	18	1027
673465	CCCGGGCCCGCCCCGAC	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1483	1499	19	1028
673466	GCAGCCCCGCCCCGGGC	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1505	1521	11	1029
673467	CGCAGCCCCGCCCCGGG	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1506	1522	40	1030
673468	CCGCAGCCCCGCCCCGG	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1507	1523	12	1031
673469	ACCGCAGCCCCGCCCCG	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1508	1524	26	1032
673470	AACCGCAGCCCCGCCCC	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1509	1525	36	1033
673471	CAACCGCAGCCCCGCCC	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1510	1526	63	1034
673472	GCAACCGCAGCCCCGCC	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1511	1527	35	1035
673473	CGCAACCGCAGCCCCGC	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1512	1528	51	1036
673474	CCGCAACCGCAGCCCCG	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1513	1529	27	1037
673475	ACCGCAACCGCAGCCCC	ekek-d8-	soosssssssssooss	1514	1530	49	1038

		kekee					
673476	CACCGCAACCGCAGCCC	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1515	1531	34	1039
673477	GCACCGCAACCGCAGCC	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1516	1532	36	1040
673478	GGCACCGCAACCGCAGC	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1517	1533	22	1041
673479	AGGCACCGCAACCGCAG	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1518	1534	23	1042
673480	CAGGCACCGCAACCGCA	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1519	1535	27	1043
673481	GCAGGCACCGCAACCGC	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1520	1536	41	1044
673482	CGCAGGCACCGCAACCG	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1521	1537	60	1045
673483	GCGCAGGCACCGCAACC	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1522	1538	22	1046
673484	GGCGCAGGCACCGCAAC	ekek-d8-kekee	soosssssssssooss	1523	1539	11	1047

Пример 11: Дозозависимое антисмысловое ингибирование мРНК C9ORF72 человека в клетках HepG2

Антисмысловые олигонуклеотиды из исследования, описанные в Примере 10 выше, демонстрирующие значительное ингибирование мРНК C9ORF72 in vitro, были выбраны и протестированы при различных дозах в клетках HepG2. ISIS 576816, которая ранее была протестирована в PCT/US 2013/065073 (в заявке заявляется приоритет по заявке США №61/714132, поданной 15 октября 2012 г.), была использована в качестве эталона олигонуклеотида. Клетки высадили на планшеты в плотности 20000 клеток на лунку и трансфецировали с применением электропорации с помощью концентраций антисмыслового олигонуклеотида 0,185 мкМ, 0,56 мкМ, 1,67 мкМ, или 5,00 мкМ. По прошествии периода обработки в течение приблизительно 16 часов РНК выделили из клеток и измерили уровни мРНК C9ORF72 методом количественной ПЦР в режиме реального времен. Набор RTS3905 праймеров-зондов человека был использован для измерения варианта мРНК патогенного связанного C9ORF72, который представляет собой продукт пре-мРНК, содержащей гексануклеотидный повтор. Уровни мРНК C9ORF72 скорректировали в соответствии с суммарным содержанием РНК, измеренным с помощью красителя RIBOGREEN®. Результаты представлены в виде процента ингибирования уровней C9ORF72, по сравнению с необработанными контрольными клетками.

Как показано в Таблицах 45-52, уровни общей мРНК C9ORF72 были снижены дозозависимым способом в некоторых обработанных антисмысловыми олигонуклеотидами клетках.

Таблица 45

Дозозависимое ингибирование уровней транскрипта варианта мРНК патогенного связанного C9ORF72 в клетках HepG2

ISIS №	0,185 мкМ	0,56 мкМ	1,67 мкМ	5,00 мкМ	IC_{50} (мкМ)
576816	21	66	82	91	0,5
672893	4	50	83	82	0,8
672894	13	55	70	88	0,7
672896	13	57	81	89	0,6
672897	2	38	72	79	1,1
672902	20	40	83	88	0,7
672903	19	44	73	80	0,8
672904	16	35	49	85	1,2
672905	15	30	67	82	1,0
672908	41	49	79	83	0,4
672909	20	54	72	90	0,6
672919	31	58	69	92	0,5
672924	34	60	89	97	0,4
672925	41	58	88	94	0,3
672927	31	78	81	92	0,3
672928	30	62	79	92	0,4
672929	51	71	89	94	0,1
672932	10	54	83	88	0,7
672940	14	36	58	87	1,0

Таблица 46

Дозозависимое ингибирование уровней транскрипта варианта мРНК патогенного связанного C9ORF72 в клетках HepG2

ISIS №	0,185 мкМ	0,56 мкМ	1,67 мкМ	5,00 мкМ	IC_{50} (мкМ)
576816	24	51	78	88	0,6
672948	17	27	52	65	1,8
672966	1	36	77	73	1,1
672967	24	36	44	75	1,4
672968	15	46	69	83	0,8
672969	1	39	66	93	1,0
672976	47	65	74	80	0,2
672978	36	32	52	76	1,0
672980	24	45	77	86	0,6
672981	48	74	86	93	0,1
672982	42	63	91	90	0,2
672983	38	56	83	92	0,4
672984	33	53	72	88	0,5
672985	38	46	66	78	0,6
673021	43	48	76	79	0,4
673022	2	52	58	89	1,0
673023	44	36	76	78	0,5
673026	22	77	70	76	0,4
673032	19	37	55	80	1,1

Таблица 47

Дозозависимое ингибирование уровней транскрипта варианта мРНК патогенного связанного C9ORF72 в клетках HepG2

ISIS №	0,185 мкМ	0,56 мкМ	1,67 мкМ	5,00 мкМ	IC_{50} (мкМ)
576816	48	49	80	95	0,3
673036	38	54	73	88	0,4
673047	27	75	93	87	0,3
673050	6	66	83	82	0,6
673051	31	57	69	85	0,5
673053	17	59	76	92	0,6
673054	15	45	76	90	0,7
673057	37	67	64	81	0,3
673058	35	62	79	87	0,4
673067	59	74	98	97	<0,2
673068	37	71	85	95	0,3
673071	43	5	59	64	1,9
673074	37	44	89	89	0,4
673079	41	71	89	95	0,2
673081	21	37	80	76	0,8
673082	27	58	87	92	0,4
673088	63	79	96	97	<0,2
673089	11	41	71	83	0,9
673098	15	61	68	93	0,6

Таблица 48

Дозозависимое ингибирование уровней транскрипта варианта мРНК патогенного связанного C9ORF72 в клетках HepG2

ISIS №	0,185 мкМ	0,56 мкМ	1,67 мкМ	5,00 мкМ	IC_{50} (мкМ)
576816	43	71	80	93	0,2
673098	18	53	81	88	0,6
673117	22	45	76	80	0,7
673119	17	47	65	90	0,8
673125	33	64	79	79	0,4
673126	41	56	70	82	0,4
673127	46	85	92	96	<0,2
673128	32	71	88	99	0,3
673130	42	69	91	91	0,2
673131	34	62	74	99	0,4
673132	47	44	75	89	0,4
673133	54	61	78	84	<0,2
673134	41	62	77	77	0,3
673135	28	60	77	82	0,5
673144	24	58	64	92	0,6
673152	18	59	70	72	0,7
673159	4	50	75	80	0,9
673171	17	43	58	86	0,9
673175	30	45	76	78	0,6

Таблица 49

Дозозависимое ингибирование уровней транскрипта варианта мРНК патогенного связанного C9ORF72 в клетках HepG2

ISIS №	0,185 мкМ	0,56 мкМ	1,67 мкМ	5,00 мкМ	IC_{50} (мкМ)
576816	22	69	78	93	0,4
673193	60	74	90	89	<0,2
673194	15	54	75	77	0,7
673196	36	38	71	73	0,7
673197	28	39	68	78	0,8
673201	0	40	69	91	1,0
673202	9	50	77	89	0,7
673203	40	52	84	98	0,4
673204	44	67	91	92	0,2
673206	27	40	70	90	0,7
673210	22	43	79	94	0,6
673211	0	45	53	85	1,2
673219	27	36	67	88	0,8
673224	41	65	86	95	0,3
673225	34	73	78	97	0,3
673226	19	59	83	94	0,5
673228	8	67	79	94	0,6
673229	46	76	89	86	<0,2
673240	18	58	75	93	0,6

Таблица 50

Дозозависимое ингибирование уровней транскрипта варианта мРНК патогенного связанного C9ORF72 в клетках HepG2

ISIS №	0,185 мкМ	0,56 мкМ	1,67 мкМ	5,00 мкМ	IC_{50} (мкМ)
576816	31	65	81	89	0,4
673265	24	43	73	83	0,7
673269	12	58	81	89	0,6
673275	31	57	63	94	0,5
673276	33	56	69	91	0,5
673277	37	51	65	66	0,6
673279	11	57	68	86	0,8
673280	38	60	80	95	0,3
673281	51	83	92	86	<0,2
673282	60	73	93	95	<0,2
673283	59	66	94	96	<0,2
673284	45	59	78	91	0,3
673285	30	59	78	86	0,4
673321	10	44	72	79	0,9
673323	43	54	76	86	0,3
673326	0	46	72	81	0,8
673329	15	30	64	76	1,2
673331	47	40	66	79	0,5
673332	58	49	71	78	<0,2

Таблица 51

Дозозависимое ингибирование уровней транскрипта варианта мРНК патогенного связанного C9ORF72 в клетках HepG2

ISIS №	0,185 мкМ	0,56 мкМ	1,67 мкМ	5,00 мкМ	IC_{50} (мкМ)
576816	38	61	75	92	0,3
673338	0	13	48	61	2,6
673341	29	39	66	82	0,8
673343	38	33	58	81	0,8
673344	29	40	69	72	0,8
673345	24	11	51	66	2,2
673346	19	27	52	74	1,4
673351	17	40	61	82	1,0
673352	18	36	62	71	1,2
673353	29	38	47	74	1,2
673358	11	39	63	71	1,2
673359	15	46	51	65	1,4
673369	17	33	55	70	1,4
673374	42	62	77	87	0,3
673375	28	66	79	94	0,4
673377	32	51	77	87	0,5
673378	32	47	76	89	0,5
673379	33	58	76	83	0,4
673390	21	40	57	74	1,1

Таблица 52

Дозозависимое ингибирование уровней транскрипта варианта мРНК патогенного связанного C9ORF72 в клетках HepG2

ISIS №	0,185 мкМ	0,56 мкМ	1,67 мкМ	5,00 мкМ	IC_{50} (мкМ)
576816	6	54	75	88	0,7
673416	31	51	61	67	0,7
673419	16	34	41	67	2,0
673426	31	62	53	68	0,7
673427	41	52	52	59	0,8
673430	27	46	76	83	0,6
673431	49	68	83	96	0,2
673432	43	72	72	86	0,2
673434	41	70	80	90	0,2
673435	8	48	71	69	1,0
673436	15	20	65	66	1,6
673453	18	49	57	72	1,0
673457	0	19	43	63	2,5
673467	12	25	35	42	>5,0
673471	13	45	57	79	1,0
673473	13	48	62	92	0,8
673475	23	30	65	61	1,4
673481	26	33	52	41	>5,0
673482	14	45	56	75	1,1

Пример 12: Антисмысловое ингибирование C9ORF72 с помощью человек-резус кросс-реактивных антисмысловых олигонуклеотидов в клетках LLC-MK2 с помощью 5-8-5 MOE со смешанными остовами и 5-10-5 MOE гэпмерами

Антисмысловые олигонуклеотиды, нацеливающиеся на нуклеиновую кислоту C9ORF72 человека и кросс-реактивны с нуклеиновой кислотой C9ORF72 резуса были сконструированы и протестированы на их воздействие на экспрессию мРНК C9ORF72 резуса in vitro. ISIS 576816, ранее испытанная в заявке США №61/714132, поданной 15 октября 2012 г., была использована в качестве эталона олигонуклеотида. Была протестирована ISIS 619420, которая является версией ISIS 576816 со смешанными остовами, и была описана в Примере 2 выше. Антисмысловые олигонуклеотиды испытывали в сериях экспериментов, которые имели сходные культуральные условия. Результаты каждого эксперимента представлены в отдельных таблицах, показанных ниже. Культивированные до плотности 20000 клеток на лунку клетки LLC-MK2 рансфецировали с применением электропорации с помощью антисмыслового олигонуклеотида в концентрации 3500 нМ. По прошествии периода обработки в течение приблизительно 24 часов, РНК выделили из клеток и измерили уровни мРНК C9ORF72 методом количественной ПЦР в режиме реального времени. Для измерения уровней общей мРНК C9ORF72 использовали набор RTS3750 праймеров-зондов (набор праймер-зондов TAQ-человека). Зонд набора RTS3750 нацелен на экзон 2 транскрипта мРНК и, поэтому, измеряет суммарное количество транскриптов мРНК. В случаях, когда перекрывающиеся ампликоны олигонуклеотида набора приймера-зонда RTS3750 (см., например. Таблицу 53), альтернативный набор праймер-зондов, RTS3760_MGB (прямая

последовательность TTCCAATGCTTACTGGAGAAGTGA, обозначенная в данном документе как SEQ ID №: 1546; обратная последовательность GGAACACTGTGTGATTTCATAGATGA, обозначенная в данном документе как SEQ ID №: 1547; последовательность зонда TCCTGTAATGGAACTGC, обозначенная в данном документе как SEQ ID №: 1548 - набор праймер-зондов TAQ-человека) были использованы для измерения транскриптов общей мРНК. Уровни мРНК C9ORF72 были нормализованы по суммарному содержанию общей РНК в клетке, измеренному с помощью RIBOGREEN®. Результаты представлены в виде процента ингибирования экспрессии мРНК C9ORF72 резуса, по сравнению с необработанными контрольными клетками. Олигонуклеотид, отмеченный звездочкой (*), нацеливается на участок ампликона набора праймеров-зондов. Дополнительные анализы могут быть использованы для измерения активности и эффективность этих олигонуклеотидов. 'Н.д.' указывает на отсутствие сигнала считывания в анализе на этот отдельный олигонуклеотид.

Недавно разработанные химерные антисмысловые олигонуклеотиды в Таблицах ниже, были разработаны как 5-8-5 MOE гэпмеры и 5-10-5 MOE гэпмеры.

Гэпмеры 5-8-5 MOE составлены из 18 нуклеозидов в длину, причем центральный гэп-сегмент содержит восемь 2'-дезоксирибонуклеотидов и фланкирован сегментами-крыльями на обоих 5'-концах и 3'-концах, каждый включает 5 нуклеозидов. Каждый нуклеозид на сегменте-крыле 5' и каждый нуклеозид на сегменте-крыле 3' содержит группу 2'-MOE. Все цитозиновые остатки на всем протяжении каждого гэпмера являются 5-метилцитозинами. Межнуклеозидные связи гэпмеров представляют собой смешанные тиофосфатные и фосфодиэфирные связи. Межнуклеозидные связи каждого гэпмера представлены в столбце Связи, где 'o' обозначает фосфодиэф ирную связь и 's' обозначает тиофосфатную связь.

Гэпмеры 5-10-5 MOE составлены из 20 нуклеозидов в длину, причем центральный гэп-сегмент содержит десять 2'-дезоксирибонуклеотидов и фланкирован сегментами-крыльями на обоих 5'-концах и 3'-концах, каждый включает 5 нуклеозидов. Каждый нуклеозид на сегменте-крыле 5' и каждый нуклеозид на сегменте-крыле 3' содержит группу 2'-MOE. Все цитозиновые остатки на всем протяжении каждого гэпмера являются 5-метилцитозинами. Межнуклеозидные связи гэпмеров представляют собой смешанные тиофосфатные и фосфодиэфирные связи. Межнуклеозидные связи каждого гэпмера представлены в столбце Связи, где 'o' обозначает фосфодиэфирную связь и 's' обозначает тиофосфатную связь.

«Сайт инициации» указывает на самый крайний 5'-нуклеозид на который нацелен гэпмер в последовательности гена. «Сайт терминации» указывает на самый крайний 3'-нуклеозид на который нацелен гэпмер в последовательности гена человека. Каждый гэпмер, перечисленный в Таблицах ниже является нацеленным на одну или более последовательность мРНК C9ORF72, обозначенную в данном документе как SEQ ID №: 1 (№доступа в базе данных GENBANK NM_001256054.1), геномную последовательность C9ORF72 человека, обозначенную в данном документе как SEQ ID №: 2 (комплементарная последовательность из базы данных GENBANK № доступа, NT_008413.18, усеченная от нуклеозидов 27535000 до 27565000), и геномную последовательность C9ORF72 резуса, обозначенную в данном документе как SEQ ID №: 19 (№доступа в базе данных GENBANK NW_001101662.1, усеченная от нуклеозидов 8522000 до 8552000). Колонка «несовместимость» указывает число несовпадений антисмыслового олигонуклеотида человека, имеющего геномную последовательность резуса. Сокращение «н/д» в колонке последовательности резуса указывает на то, что

олигонуклеотид человека имеет более 3 несовпадений с геномной последовательностью резуса. Причем столбец «Несовпадения» не указан в Таблице, и следует понимать, что олигонуклеотиды человека в Таблице являются полностью кросс-реактивными с геномной последовательностью резуса.

Таблица 53

Процент ингибирования уровней мРНК C9ORF72 по сравнению с контролем PBS с помощью антисмысловых олигонуклеотидов, нацеленных на SEQ ID №: 1, 2 и 19

ISIS №	SEQ ID №: 1 Сайт инициации	SEQ ID №: 2 Сайт инициации	SEQ ID №: 19 Сайт инициации	Последовательность	Связь	Мотив	% ингибирования (RTS3750)	% ингибирования (RTS3760_MGB)	SEQ ID №
576816	310	7990	8043	GCCTTACTCTAGGACCAAGA	sssssssssssssssssss	5-10-5	60	54	20
619420	310	7990	8043	GCCTTACTCTAGGACCAAGA	soooossssssssssooss	5-10-5	69	68	20
688005*	221	7901	7954	AACAGCTGGAGATGGCGG	sooosssssssssooss	5-8-5	12	36	1057
688006*	222	7902	7955	CAACAGCTGGAGATGGCG	sooosssssssssooss	5-8-5	29	20	1058
688007*	223	7903	7956	GCAACAGCTGGAGATGGC	sooosssssssssooss	5-8-5	46	33	1059
688008*	224	7904	7957	GGCAACAGCTGGAGATGG	sooosssssssssooss	5-8-5	59	41	1060
688009*	225	7905	7958	TGGCAACAGCTGGAGATG	sooosssssssssooss	5-8-5	43	24	1061
688010*	226	7906	7959	TTGGCAACAGCTGGAGAT	sooosssssssssooss	5-8-5	31	0	1062
688011*	227	7907	7960	CTTGGCAACAGCTGGAGA	sooosssssssssooss	5-8-5	45	18	1063
688012*	228	7908	7961	TCTTGGCAACAGCTGGAG	sooosssssssssooss	5-8-5	67	0	1064
688013*	229	7909	7962	GTCTTGGCAACAGCTGGA	sooosssssssssooss	5-8-5	48	13	1065
688014*	230	7910	7963	TGTCTTGGCAACAGCTGG	sooosssssssssooss	5-8-5	16	16	1066
688015*	231	7911	7964	CTGTCTTGGCAACAGCTG	sooosssssssssooss	5-8-5	75	33	1067
688016*	232	7912	7965	TCTGTCTTGGCAACAGCT	sooosssssssssooss	5-8-5	37	36	1068
688017*	233	7913	7966	CTCTGTCTTGGCAACAGC	sooosssssssssooss	5-8-5	59	28	1069
688018*	234	7914	7967	TCTCTGTCTTGGCAACAG	sooosssssssssooss	5-8-5	40	36	1070
688019*	235	7915	7968	ATCTCTGTCTTGGCAACA	sooosssssssssooss	5-8-5	34	31	1071
688020*	236	7916	7969	AATCTCTGTCTTGGCAAC	sooosssssssssooss	5-8-5	30	26	1072
688021*	237	7917	7970	CAATCTCTGTCTTGGCAA	sooosssssssssooss	5-8-5	58	0	1073
688022*	238	7918	7971	GCAATCTCTGTCTTGGCA	sooosssssssssooss	5-8-5	90	52	1074
688023*	239	7919	7972	AGCAATCTCTGTCTTGGC	sooosssssssssooss	5-8-5	92	73	1075
688024*	240	7920	7973	AAGCAATCTCTGTCTTGG	sooosssssssssooss	5-8-5	74	24	1076
688025*	241	7921	7974	AAAGCAATCTCTGTCTTG	sooosssssssssooss	5-8-5	76	0	1077
6880	242	7922	7975	TAAAGCAATCTCT	sooosssssssss	5-8-	28	6	10

26*				GTCTT	ooss	5			78
688027*	243	7923	7976	TTAAAGCAATCTCTGTCT	sooossssssssooss	5-8-5	32	18	1079
688028*	244	7924	7977	CTTAAAGCAATCTCTGTC	sooossssssssooss	5-8-5	41	4	1080
688029*	245	7925	7978	ACTTAAAGCAATCTCTGT	sooossssssssooss	5-8-5	63	0	1081
688030*	246	7926	7979	CACTTAAAGCAATCTCTG	sooossssssssooss	5-8-5	26	31	1082
688031*	247	7927	7980	CCACTTAAAGCAATCTCT	sooossssssssooss	5-8-5	73	33	1083
688032	267	7947	8000	CTGCTAATAAAGGTGATT	sooossssssssooss	5-8-5	24	34	1084
688033	268	7948	8001	GCTGCTAATAAAGGTGAT	sooossssssssooss	5-8-5	11	18	1085
688034	269	7949	8002	AGCTGCTAATAAAGGTGA	sooossssssssooss	5-8-5	40	34	1086
688035	270	7950	8003	TAGCTGCTAATAAAGGTG	sooossssssssooss	5-8-5	46	1	1087
688036	271	7951	8004	GTAGCTGCTAATAAAGGT	sooossssssssooss	5-8-5	13	17	1088
688037	272	7952	8005	AGTAGCTGCTAATAAAGG	sooossssssssooss	5-8-5	0	0	1089
688038	273	7953	8006	AAGTAGCTGCTAATAAAG	sooossssssssooss	5-8-5	0	0	1090
688039	274	7954	8007	AAAGTAGCTGCTAATAAA	sooossssssssooss	5-8-5	0	3	1091
688040	275	7955	8008	AAAAGTAGCTGCTAATAA	sooossssssssooss	5-8-5	0	0	1092
688041	276	7956	8009	CAAAAGTAGCTGCTAATA	sooossssssssooss	5-8-5	0	0	1093
688042	277	7957	8010	GCAAAAGTAGCTGCTAAT	sooossssssssooss	5-8-5	32	31	1094
688043	278	7958	8011	AGCAAAAGTAGCTGCTAA	sooossssssssooss	5-8-5	18	14	1095
688044	279	7959	8012	AAGCAAAAGTAGCTGCTA	sooossssssssooss	5-8-5	17	24	1096
688045	280	7960	8013	TAAGCAAAAGTAGCTGCT	sooossssssssooss	5-8-5	38	7	1097
688046	281	7961	8014	GTAAGCAAAAGTAGCTGC	sooossssssssooss	5-8-5	37	38	1098
688047	282	7962	8015	AGTAAGCAAAAGTAGCTG	sooossssssssooss	5-8-5	12	33	1099
688048	283	7963	8016	CAGTAAGCAAAAGTAGCT	sooossssssssooss	5-8-5	17	29	1100
688049	284	7964	8017	CCAGTAAGCAAAAGTAGC	sooossssssssooss	5-8-5	17	0	1101
688050	285	7965	8018	CCCAGTAAGCAAAAGTAG	sooossssssssooss	5-8-5	7	27	1102
688051	286	7966	8019	TCCCAGTAAGCAAAAGTA	sooossssssssooss	5-8-5	0	0	1103
688052	287	7967	8020	GTCCCAGTAAGCAAAAGT	sooossssssssooss	5-8-5	16	24	1104
688053	288	7968	8021	TGTCCCAGTAAGCAAAAG	sooossssssssooss	5-8-5	0	0	1105
6880	289	7969	8022	TTGTCCCAGTAAG	sooossssssss	5-8-	9	10	11

54				CAAAA	ooss	5			06
688055	290	7970	8023	ATTGTCCCAGTAAGCAAA	sooosssssssssooss	5-8-5	6	15	1107
688056	291	7971	8024	TATTGTCCCAGTAAGCAA	sooosssssssssooss	5-8-5	21	0	1108
688057	292	7972	8025	ATATTGTCCCAGTAAGCA	sooosssssssssooss	5-8-5	11	4	1109
688058	293	7973	8026	AATATTGTCCCAGTAAGC	sooosssssssssooss	5-8-5	23	29	1110
688059	294	7974	8027	GAATATTGTCCCAGTAAG	sooosssssssssooss	5-8-5	5	13	1111
688060	295	7975	8028	AGAATATTGTCCCAGTAA	sooosssssssssooss	5-8-5	0	31	1112
688061	296	7976	8029	AAGAATATTGTCCCAGTA	sooosssssssssooss	5-8-5	0	16	1113
688062	297	7977	8030	CAAGAATATTGTCCCAGT	sooosssssssssooss	5-8-5	29	0	1114
688063	298	7978	8031	CCAAGAATATTGTCCCAG	sooosssssssssooss	5-8-5	26	42	1115
688064	299	7979	8032	ACCAAGAATATTGTCCCA	sooosssssssssooss	5-8-5	19	11	1116
688065	300	7980	8033	GACCAAGAATATTGTCCC	sooosssssssssooss	5-8-5	31	26	1117
688066	301	7981	8034	GGACCAAGAATATTGTCC	sooosssssssssooss	5-8-5	0	0	1118
688067	302	7982	8035	AGGACCAAGAATATTGTC	sooosssssssssooss	5-8-5	5	10	1119
688068	303	7983	8036	TAGGACCAAGAATATTGT	sooosssssssssooss	5-8-5	20	13	1120
688069	304	7984	8037	CTAGGACCAAGAATATTG	sooosssssssssooss	5-8-5	0	22	1121
688070	305	7985	8038	TCTAGGACCAAGAATATT	sooosssssssssooss	5-8-5	0	0	1122
688071	306	7986	8039	CTCTAGGACCAAGAATAT	sooosssssssssooss	5-8-5	5	18	1123
688072	307	7987	8040	ACTCTAGGACCAAGAATA	sooosssssssssooss	5-8-5	17	27	1124
688073	308	7988	8041	TACTCTAGGACCAAGAAT	sooosssssssssooss	5-8-5	13	8	1125
688074	309	7989	8042	TTACTCTAGGACCAAGAA	sooosssssssssooss	5-8-5	0	0	1126
688075	310	7990	8043	CTTACTCTAGGACCAAGA	sooosssssssssooss	5-8-5	0	0	1127
688076	311	7991	8044	CCTTACTCTAGGACCAAG	sooosssssssssooss	5-8-5	45	71	1128
688077	312	7992	8045	GCCTTACTCTAGGACCAA	sooosssssssssooss	5-8-5	62	67	1129
688078	313	7993	8046	TGCCTTACTCTAGGACCA	sooosssssssssooss	5-8-5	33	30	1130
688079	314	7994	8047	GTGCCTTACTCTAGGACC	sooosssssssssooss	5-8-5	59	49	1131
688080	315	7995	8048	TGTGCCTTACTCTAGGAC	sooosssssssssooss	5-8-5	47	41	1132
688081	316	7996	8049	ATGTGCCTTACTCTAGGA	sooosssssssssooss	5-8-5	44	13	1133
6880	317	7997	8050	AATGTGCCTTACT	sooosssssssss	5-8-	6	0	11

82				CTAGG	ooss	5			34

Таблица 54

Процент ингибирования уровней мРНК C9ORF72 по сравнению с контролем PBS с помощью антисмысловых олигонуклеотидов, нацеленных на SEQ ID №: 1, 2 и 19

ISIS №	SEQ ID №: 1 Сайт инициации	SEQ ID №: 2 Сайт инициации	SEQ ID №: 19 Сайт инициации	Последовательность	Связь	Мотив	% ингибирования (RTS3750)	SEQ ID №
576816	310	7990	8043	GCCTTACTCTAGGACCAAGA	sssssssssssssssss	5-10-5	58	20
619420	310	7990	8043	GCCTTACTCTAGGACCAAGA	soooossssssssssooss	5-10-5	70	20
688078	313	7993	8046	TGCCTTACTCTAGGACCA	sooossssssssooss	5-8-5	50	1130
688083	318	7998	8051	AAATGTGCCTTACTCTAG	sooossssssssooss	5-8-5	7	1135
688084	319	7999	8052	CAAATGTGCCTTACTCTA	sooossssssssooss	5-8-5	11	1136
688085	320	8000	8053	CCAAATGTGCCTTACTCT	sooossssssssooss	5-8-5	29	1137
688086	321	8001	8054	CCCAAATGTGCCTTACTC	sooossssssssooss	5-8-5	43	1138
688087	322	8002	8055	GCCCAAATGTGCCTTACT	sooossssssssooss	5-8-5	58	1139
688088	323	8003	8056	AGCCCAAATGTGCCTTAC	sooossssssssooss	5-8-5	66	1140
688089	324	8004	8057	GAGCCCAAATGTGCCTTA	sooossssssssooss	5-8-5	61	1141
688090	325	8005	8058	GGAGCCCAAATGTGCCTT	sooossssssssooss	5-8-5	52	1142
688091	326	8006	8059	TGGAGCCCAAATGTGCCT	sooossssssssooss	5-8-5	34	1143
688092	327	8007	8060	TTGGAGCCCAAATGTGCC	sooossssssssooss	5-8-5	15	1144
688093	328	8008	8061	TTTGGAGCCCAAATGTGC	sooossssssssooss	5-8-5	31	1145
688094	329	8009	8062	CTTTGGAGCCCAAATGTG	sooossssssssooss	5-8-5	23	1146
688095	330	8010	8063	TCTTTGGAGCCCAAATGT	sooossssssssooss	5-8-5	13	1147
688096	331	8011	8064	GTCTTTGGAGCCCAAATG	sooossssssssooss	5-8-5	30	1148
688097	332	8012	8065	TGTCTTTGGAGCCCAAAT	sooossssssssooss	5-8-5	32	1149
688098	333	8013	8066	CTGTCTTTGGAGCCCAAA	sooossssssssooss	5-8-5	48	1150
6880	334	8014	8067	TCTGTCTTTGGAGC	sooossssssss	5-8-5	62	11

99				CCAA	ooss			51
688100	335	8015	8068	TTCTGTCTTTGGAGCCCA	sooossssssssooss	5-8-5	61	1152
688101	336	8016	8069	GTTCTGTCTTTGGAGCCC	sooossssssssooss	5-8-5	77	1153
688102	337	8017	8070	TGTTCTGTCTTTGGAGCC	sooossssssssooss	5-8-5	58	1154
688103	338	8018	8071	CTGTTCTGTCTTTGGAGC	sooossssssssooss	5-8-5	57	1155
688104	339	8019	8072	CCTGTTCTGTCTTTGGAG	sooossssssssooss	5-8-5	55	1156
688105	340	8020	8073	ACCTGTTCTGTCTTTGGA	sooossssssssooss	5-8-5	51	1157
688106	341	8021	8074	TACCTGTTCTGTCTTTGG	sooossssssssooss	5-8-5	42	1158
688107	342	8022	8075	GTACCTGTTCTGTCTTTG	sooossssssssooss	5-8-5	49	1159
688108	343	8023	8076	AGTACCTGTTCTGTCTTT	sooossssssssooss	5-8-5	25	1160
688109	344	8024	8077	AAGTACCTGTTCTGTCTT	sooossssssssooss	5-8-5	22	1161
688110	345	8025	8078	GAAGTACCTGTTCTGTCT	sooossssssssooss	5-8-5	42	1162
688111	346	8026	8079	AGAAGTACCTGTTCTGTC	sooossssssssooss	5-8-5	21	1163
688112	347	8027	8080	GAGAAGTACCTGTTCTGT	sooossssssssooss	5-8-5	22	1164
688113	348	8028	8081	TGAGAAGTACCTGTTCTG	sooossssssssooss	5-8-5	13	1165
688114	349	8029	8082	CTGAGAAGTACCTGTTCT	sooossssssssooss	5-8-5	25	1166
688115	350	8030	8083	ACTGAGAAGTACCTGTTC	sooossssssssooss	5-8-5	14	1167
688116	351	8031	8084	CACTGAGAAGTACCTGTT	sooossssssssooss	5-8-5	36	1168
688117	352	8032	8085	TCACTGAGAAGTACCTGT	sooossssssssooss	5-8-5	28	1169
688118	353	8033	8086	ATCACTGAGAAGTACCTG	sooossssssssooss	5-8-5	36	1170
688119	354	8034	8087	CATCACTGAGAAGTACCT	sooossssssssooss	5-8-5	32	1171
688120	355	8035	8088	CCATCACTGAGAAGTACC	sooossssssssooss	5-8-5	44	1172
688121	356	8036	8089	TCCATCACTGAGAAGTAC	sooossssssssooss	5-8-5	31	1173
688122	357	8037	8090	CTCCATCACTGAGAAGTA	sooossssssssooss	5-8-5	56	1174
688123	358	8038	8091	TCTCCATCACTGAGAAGT	sooossssssssooss	5-8-5	53	1175
688124	359	8039	8092	TTCTCCATCACTGAGAAG	sooossssssssooss	5-8-5	14	1176

688125	360	8040	8093	TTTCTCCATCACTGAGAA	sooossssssssooss	5-8-5	12	1177
688126	361	8041	8094	ATTTCTCCATCACTGAGA	sooossssssssooss	5-8-5	18	1178
688127	362	8042	8095	TATTTCTCCATCACTGAG	sooossssssssooss	5-8-5	11	1179
688128	364	8044	8097	GTTATTTCTCCATCACTG	sooossssssssooss	5-8-5	40	1180
688129	365	8045	8098	AGTTATTTCTCCATCACT	sooossssssssooss	5-8-5	37	1181
688130	366	8046	8099	AAGTTATTTCTCCATCAC	sooossssssssooss	5-8-5	20	1182
688131	367	8047	8100	AAAGTTATTTCTCCATCA	sooossssssssooss	5-8-5	22	1183
688132	368	8048	8101	AAAAGTTATTTCTCCATC	sooossssssssooss	5-8-5	31	1184
688133	369	8049	8102	GAAAAGTTATTTCTCCAT	sooossssssssooss	5-8-5	19	1185
688134	371	8051	8104	AAGAAAAGTTATTTCTCC	sooossssssssooss	5-8-5	34	1186
688135	372	8052	8105	CAAGAAAAGTTATTTCTC	sooossssssssooss	5-8-5	0	1187
688136	373	8053	8106	GCAAGAAAAGTTATTTCT	sooossssssssooss	5-8-5	21	1188
688137	374	8054	8107	GGCAAGAAAAGTTATTTC	sooossssssssooss	5-8-5	51	1189
688138	375	8055	8108	TGGCAAGAAAAGTTATTT	sooossssssssooss	5-8-5	42	1190
688139	376	8056	8109	TTGGCAAGAAAAGTTATT	sooossssssssooss	5-8-5	13	1191
688140	377	8057	8110	GTTGGCAAGAAAAGTTAT	sooossssssssooss	5-8-5	16	1192
688141	378	8058	8111	GGTTGGCAAGAAAAGTTA	sooossssssssooss	5-8-5	23	1193
688142	379	8059	8112	TGGTTGGCAAGAAAAGTT	sooossssssssooss	5-8-5	7	1194
688143	380	8060	8113	GTGGTTGGCAAGAAAAGT	sooossssssssooss	5-8-5	30	1195
688144	381	8061	8114	TGTGGTTGGCAAGAAAAG	sooossssssssooss	5-8-5	12	1196
688145	382	8062	8115	GTGTGGTTGGCAAGAAAA	sooossssssssooss	5-8-5	7	1197
688146	383	8063	8116	AGTGTGGTTGGCAAGAAA	sooossssssssooss	5-8-5	0	1198
688147	384	8064	8117	GAGTGTGGTTGGCAAGAA	sooossssssssooss	5-8-5	27	1199
688148	385	8065	8118	AGAGTGTGGTTGGCAAGA	sooossssssssooss	5-8-5	17	1200
688149	386	8066	8119	TAGAGTGTGGTTGGCAAG	sooossssssssooss	5-8-5	17	1201
688150	387	8067	8120	TTAGAGTGTGGTTGGCAA	sooossssssssooss	5-8-5	20	1202

688151	388	8068	8121	TTTAGAGTGTGGTTGGCA	sooossssssssooss	5-8-5	22	1203
688152	389	8069	8122	ATTTAGAGTGTGGTTGGC	sooossssssssooss	5-8-5	47	1204
688153	390	8070	8123	CATTTAGAGTGTGGTTGG	sooossssssssooss	5-8-5	21	1205
688154	391	8071	8124	CCATTTAGAGTGTGGTTG	sooossssssssooss	5-8-5	23	1206
688155	392	8072	8125	TCCATTTAGAGTGTGGTT	sooossssssssooss	5-8-5	9	1207
688156	393	8073	8126	CTCCATTTAGAGTGTGGT	sooossssssssooss	5-8-5	25	1208
688157	394	8074	8127	TCTCCATTTAGAGTGTGG	sooossssssssooss	5-8-5	41	1209
688158	395	8075	8128	TTCTCCATTTAGAGTGTG	sooossssssssooss	5-8-5	19	1210
688159	396	8076	8129	TTTCTCCATTTAGAGTGT	sooossssssssooss	5-8-5	0	1211

Таблица 55

Процент ингибирования уровней мРНК C9ORF72 по сравнению с контролем PBS с помощью антисмысловых олигонуклеотидов, нацеленных на SEQ ID №: 1, 2 и 19

ISIS №	SEQ ID №: 1 Сайт инициации	SEQ ID №: 2 Сайт инициации	SEQ ID №: 19 Сайт инициации	Последовательность	Связь	Мотив	% ингибирования (RTS3750)	SEQ ID №
576816	310	7990	8043	GCCTTACTCTAGGACCAAGA	sssssssssssssssss	5-10-5	57	20
619420	310	7990	8043	GCCTTACTCTAGGACCAAGA	soooossssssssooss	5-10-5	64	20
688078	313	7993	8046	TGCCTTACTCTAGGACCA	sooossssssssooss	5-8-5	37	1130
688160	397	8077	8130	ATTTCTCCATTTAGAGTG	sooossssssssooss	5-8-5	0	1212
688161	398	8078	8131	GATTTCTCCATTTAGAGT	sooossssssssooss	5-8-5	9	1213
688162	399	8079	8132	GGATTTCTCCATTTAGAG	sooossssssssooss	5-8-5	2	1214
688163	400	8080	8133	AGGATTTCTCCATTTAGA	sooossssssssooss	5-8-5	0	1215
688164	401	8081	8134	AAGGATTTCTCCATTTAG	sooossssssssooss	5-8-5	12	1216
688165	402	8082	8135	GAAGGATTTCTCCATTTA	sooossssssssooss	5-8-5	0	1217
688166	403	8083	8136	CGAAGGATTTCTCCATTT	sooossssssssooss	5-8-5	18	1218
688167	404	8084	8137	TCGAAGGATTTCTCCATT	sooossssssssooss	5-8-5	12	1219

688168	405	8085	8138	TTCGAAGGATTTCTCCAT	sooossssssssooss	5-8-5	6	1220
688169	406	8086	8139	TTTCGAAGGATTTCTCCA	sooossssssssooss	5-8-5	0	1221
688170	407	8087	8140	ATTTCGAAGGATTTCTCC	sooossssssssooss	5-8-5	8	1222
688171	408	8088	8141	CATTTCGAAGGATTTCTC	sooossssssssooss	5-8-5	16	1223
688172	409	8089	8142	GCATTTCGAAGGATTTCT	sooossssssssooss	5-8-5	55	1224
688173	410	8090	8143	TGCATTTCGAAGGATTTC	sooossssssssooss	5-8-5	0	1225
688174	411	8091	8144	CTGCATTTCGAAGGATTT	sooossssssssooss	5-8-5	25	1226
688175	412	8092	8145	TCTGCATTTCGAAGGATT	sooossssssssooss	5-8-5	33	1227
688176	413	8093	8146	CTCTGCATTTCGAAGGAT	sooossssssssooss	5-8-5	12	1228
688177	414	8094	8147	TCTCTGCATTTCGAAGGA	sooossssssssooss	5-8-5	14	1229
688178	415	8095	8148	CTCTCTGCATTTCGAAGG	sooossssssssooss	5-8-5	5	1230
688179	416	8096	8149	ACTCTCTGCATTTCGAAG	sooossssssssooss	5-8-5	0	1231
688180	417	8097	8150	CACTCTCTGCATTTCGAA	sooossssssssooss	5-8-5	12	1232
688181	418	8098	8151	CCACTCTCTGCATTTCGA	sooossssssssooss	5-8-5	40	1233
688182	419	8099	8152	ACCACTCTCTGCATTTCG	sooossssssssooss	5-8-5	40	1234
688183	420	8100	8153	CACCACTCTCTGCATTTC	sooossssssssooss	5-8-5	45	1235
688184	421	8101	8154	GCACCACTCTCTGCATTT	sooossssssssooss	5-8-5	24	1236
688185	422	8102	8155	AGCACCACTCTCTGCATT	sooossssssssooss	5-8-5	12	1237
688186	423	8103	8156	TAGCACCACTCTCTGCAT	sooossssssssooss	5-8-5	21	1238
688187	424	8104	8157	ATAGCACCACTCTCTGCA	sooossssssssooss	5-8-5	25	1239
688188	425	8105	8158	TATAGCACCACTCTCTGC	sooossssssssooss	5-8-5	12	1240
688189	426	8106	8159	CTATAGCACCACTCTCTG	sooossssssssooss	5-8-5	0	1241
688190	427	8107	8160	TCTATAGCACCACTCTCT	sooossssssssooss	5-8-5	0	1242
688191	428	8108	8161	ATCTATAGCACCACTCTC	sooossssssssooss	5-8-5	20	1243
688192	429	8109	8162	CATCTATAGCACCACTCT	sooossssssssooss	5-8-5	0	1244
688193	430	8110	8163	ACATCTATAGCACCACTC	sooossssssssooss	5-8-5	31	1245

688194	431	8111	8164	TACATCTATAGCACCACT	sooossssssssooss	5-8-5	4	1246
688195	432	8112	8165	TTACATCTATAGCACCAC	sooossssssssooss	5-8-5	32	1247
688196	433	8113	8166	TTTACATCTATAGCACCA	sooossssssssooss	5-8-5	37	1248
688197	434	8114	8167	CTTTACATCTATAGCACC	sooossssssssooss	5-8-5	25	1249
688198	435	8115	8168	ACTTTACATCTATAGCAC	sooossssssssooss	5-8-5	0	1250
688199	436	8116	8169	AACTTTACATCTATAGCA	sooossssssssooss	5-8-5	9	1251
688200	437	8117	8170	AAACTTTACATCTATAGC	sooossssssssooss	5-8-5	8	1252
688201	438	8118	8171	AAAACTTTACATCTATAG	sooossssssssooss	5-8-5	4	1253
688202	440	8120	8173	AAAAAACTTTACATCTAT	sooossssssssooss	5-8-5	8	1254
688203	441	8121	8174	CAAAAAACTTTACATCTA	sooossssssssooss	5-8-5	4	1255
688204	442	8122	8175	ACAAAAAACTTTACATCT	sooossssssssooss	5-8-5	0	1256
688205	443	8123	8176	GACAAAAAACTTTACATC	sooossssssssooss	5-8-5	0	1257
688206	446	8126	8179	CAAGACAAAAAACTTTAC	sooossssssssooss	5-8-5	5	1258
688207	448	8128	8181	GACAAGACAAAAAACTTT	sooossssssssooss	5-8-5	27	1259
688208	449	8129	8182	AGACAAGACAAAAAACTT	sooossssssssooss	5-8-5	9	1260
688209	450	8130	8183	CAGACAAGACAAAAAACT	sooossssssssooss	5-8-5	0	1261
688210	451	8131	8184	TCAGACAAGACAAAAAAC	sooossssssssooss	5-8-5	11	1262
688211	452	8132	8185	TTCAGACAAGACAAAAAA	sooossssssssooss	5-8-5	0	1263
688212	454	8134	8187	TTTTCAGACAAGACAAAA	sooossssssssooss	5-8-5	0	1264
688213	455	8135	8188	CTTTTCAGACAAGACAAA	sooossssssssooss	5-8-5	0	1265
688214	456	8136	8189	CCTTTTCAGACAAGACAA	sooossssssssooss	5-8-5	30	1266
688215	457	8137	8190	CCCTTTTCAGACAAGACA	sooossssssssooss	5-8-5	31	1267
688216	458	8138	8191	TCCCTTTTCAGACAAGAC	sooossssssssooss	5-8-5	24	1268
688217	459	8139	8192	CTCCCTTTTCAGACAAGA	sooossssssssooss	5-8-5	47	1269
688218	460	8140	8193	ACTCCCTTTTCAGACAAG	sooossssssssooss	5-8-5	34	1270
688219	461	8141	8194	CACTCCCTTTTCAGACAA	sooossssssssooss	5-8-5	5	1271

688220	462	8142	8195	TCACTCCCTTTTCAGACA	sooossssssssooss	5-8-5	15	1272
688221	463	8143	8196	ATCACTCCCTTTTCAGAC	sooossssssssooss	5-8-5	14	1273
688222	464	8144	8197	AATCACTCCCTTTTCAGA	sooossssssssooss	5-8-5	18	1274
688223	465	8145	8198	TAATCACTCCCTTTTCAG	sooossssssssooss	5-8-5	14	1275
688224	466	8146	8199	ATAATCACTCCCTTTTCA	sooossssssssooss	5-8-5	15	1276
688225	467	8147	8200	AATAATCACTCCCTTTTC	sooossssssssooss	5-8-5	8	1277
688226	468	8148	8201	CAATAATCACTCCCTTTT	sooossssssssooss	5-8-5	9	1278
688227	469	8149	8202	ACAATAATCACTCCCTTT	sooossssssssooss	5-8-5	24	1279
688228	470	8150	8203	AACAATAATCACTCCCTT	sooossssssssooss	5-8-5	21	1280
688229	471	8151	8204	AAACAATAATCACTCCCT	sooossssssssooss	5-8-5	21	1281
688230	472	8152	8205	GAAACAATAATCACTCCC	sooossssssssooss	5-8-5	36	1282
688231	473	8153	8206	TGAAACAATAATCACTCC	sooossssssssooss	5-8-5	7	1283
688232	474	8154	8207	ATGAAACAATAATCACTC	sooossssssssooss	5-8-5	20	1284
688233	475	8155	8208	AATGAAACAATAATCACT	sooossssssssooss	5-8-5	0	1285
688234	476	8156	8209	TAATGAAACAATAATCAC	sooossssssssooss	5-8-5	16	1286
688235	477	8157	8210	TTAATGAAACAATAATCA	sooossssssssooss	5-8-5	0	1287
688236	478	8158	8211	ATTAATGAAACAATAATC	sooossssssssooss	5-8-5	0	1288

Таблица 56

Процент ингибирования уровней мРНК C9ORF72 по сравнению с контролем PBS с помощью антисмысловых олигонуклеотидов, нацеленных на SEQ ID №: 1, 2 и 19

ISIS №	SEQ ID №: 1 Сайт инициации	SEQ ID №: 2 Сайт инициации	SEQ ID №: 19 Сайт инициации	Последовательность	Связь	Мотив	% ингибирования (RTS3750)	SEQ ID №
576816	310	7990	8043	GCCTTACTCTAGGACCAAGA	sssssssssssssssss	5-10-5	61	20
619420	310	7990	8043	GCCTTACTCTAGGACCAAGA	soooossssssssooss	5-10-5	75	20
688078	313	7993	8046	TGCCTTACTCTAGGACCA	sooossssssssooss	5-8-5	67	1130

688237	485	8165	8218	ATCAAAGATTAATGAAAC	sooossssssssooss	5-8-5	43	1289
688238	486	8166	8219	CATCAAAGATTAATGAAA	sooossssssssooss	5-8-5	0	1290
688239	487	8167	8220	CCATCAAAGATTAATGAA	sooossssssssooss	5-8-5	42	1291
688240	488	8168	8221	TCCATCAAAGATTAATGA	sooossssssssooss	5-8-5	46	1292
688241	489	8169	8222	TTCCATCAAAGATTAATG	sooossssssssooss	5-8-5	0	1293
688242	490	8170	8223	TTTCCATCAAAGATTAAT	sooossssssssooss	5-8-5	55	1294
688243	491	8171	8224	GTTTCCATCAAAGATTAA	sooossssssssooss	5-8-5	49	1295
688244	492	8172	8225	AGTTTCCATCAAAGATTA	sooossssssssooss	5-8-5	44	1296
688245	493	8173	8226	CAGTTTCCATCAAAGATT	sooossssssssooss	5-8-5	0	1297
688246	494	8174	8227	CCAGTTTCCATCAAAGAT	sooossssssssooss	5-8-5	46	1298
688247	495	8175	8228	TCCAGTTTCCATCAAAGA	sooossssssssooss	5-8-5	46	1299
688248	496	8176	8229	TTCCAGTTTCCATCAAAG	sooossssssssooss	5-8-5	59	1300
688249	497	8177	8230	ATTCCAGTTTCCATCAAA	sooossssssssooss	5-8-5	48	1301
688250	498	8178	8231	CATTCCAGTTTCCATCAA	sooossssssssooss	5-8-5	54	1302
688251	499	8179	8232	CCATTCCAGTTTCCATCA	sooossssssssooss	5-8-5	59	1303
688252	500	8180	8233	CCCATTCCAGTTTCCATC	sooossssssssooss	5-8-5	67	1304
688253	501	8181	8234	CCCCATTCCAGTTTCCAT	sooossssssssooss	5-8-5	58	1305
688254	502	8182	8235	TCCCCATTCCAGTTTCCA	sooossssssssooss	5-8-5	55	1306
688255	503	8183	8236	ATCCCCATTCCAGTTTCC	sooossssssssooss	5-8-5	61	1307
688256	504	8184	8237	GATCCCCATTCCAGTTTC	sooossssssssooss	5-8-5	51	1308
688257	505	8185	8238	CGATCCCCATTCCAGTTT	sooossssssssooss	5-8-5	49	1309
688258	506	8186	8239	GCGATCCCCATTCCAGTT	sooossssssssooss	5-8-5	43	1310
688259	507	8187	8240	TGCGATCCCCATTCCAGT	sooossssssssooss	5-8-5	51	1311
688260	508	8188	8241	CTGCGATCCCCATTCCAG	sooossssssssooss	5-8-5	70	1312
688261	509	8189	8242	GCTGCGATCCCCATTCCA	sooossssssssooss	5-8-5	72	1313
688262	510	8190	8243	TGCTGCGATCCCCATTCC	sooossssssssooss	5-8-5	49	1314

688263	511	8191	8244	GTGCTGCGATCCCCATTC	sooossssssssooss	5-8-5	0	1315
688264	512	8192	8245	TGTGCTGCGATCCCCATT	sooossssssssooss	5-8-5	58	1316
688265	513	8193	8246	ATGTGCTGCGATCCCCAT	sooossssssssooss	5-8-5	66	1317
688266	514	8194	8247	TATGTGCTGCGATCCCCA	sooossssssssooss	5-8-5	63	1318
688267	533	8213	8266	AAGTATAATTGATAGTCC	sooossssssssooss	5-8-5	49	1319
688268	534	8214	8267	GAAGTATAATTGATAGTC	sooossssssssooss	5-8-5	50	1320
688269	535	8215	8268	GGAAGTATAATTGATAGT	sooossssssssooss	5-8-5	39	1321
688270	536	8216	8269	TGGAAGTATAATTGATAG	sooossssssssooss	5-8-5	43	1322
688271	537	8217	8270	GTGGAAGTATAATTGATA	sooossssssssooss	5-8-5	49	1323
688272	538	8218	8271	TGTGGAAGTATAATTGAT	sooossssssssooss	5-8-5	40	1324
688273	539	8219	8272	CTGTGGAAGTATAATTGA	sooossssssssooss	5-8-5	34	1325
688274	540	8220	8273	TCTGTGGAAGTATAATTG	sooossssssssooss	5-8-5	0	1326
688275	541	8221	8274	GTCTGTGGAAGTATAATT	sooossssssssooss	5-8-5	0	1327
688276	542	8222	8275	TGTCTGTGGAAGTATAAT	sooossssssssooss	5-8-5	66	1328
688277	543	8223	8276	CTGTCTGTGGAAGTATAA	sooossssssssooss	5-8-5	0	1329
688278	544	8224	8277	TCTGTCTGTGGAAGTATA	sooossssssssooss	5-8-5	63	1330
688279	545	8225	8278	TTCTGTCTGTGGAAGTAT	sooossssssssooss	5-8-5	55	1331
688280	546	8226	8279	GTTCTGTCTGTGGAAGTA	sooossssssssooss	5-8-5	78	1332
688281	547	8227	8280	AGTTCTGTCTGTGGAAGT	sooossssssssooss	5-8-5	63	1333
688282	548	8228	8281	AAGTTCTGTCTGTGGAAG	sooossssssssooss	5-8-5	50	1334
688283	549	8229	8282	TAAGTTCTGTCTGTGGAA	sooossssssssooss	5-8-5	0	1335
688284	550	8230	8283	CTAAGTTCTGTCTGTGGA	sooossssssssooss	5-8-5	55	1336
688285	551	8231	8284	ACTAAGTTCTGTCTGTGG	sooossssssssooss	5-8-5	69	1337
688286	552	8232	8285	AACTAAGTTCTGTCTGTG	sooossssssssooss	5-8-5	66	1338
688287	553	8233	8286	AAACTAAGTTCTGTCTGT	sooossssssssooss	5-8-5	43	1339
688288	554	8234	8287	GAAACTAAGTTCTGTCTG	sooossssssssooss	5-8-5	37	1340

688289	555	8235	8288	AGAAACTAAGTTCTGTCT	sooossssssssooss	5-8-5	47	1341
688290	556	8236	8289	TAGAAACTAAGTTCTGTC	sooossssssssooss	5-8-5	50	1342
688291	557	8237	8290	GTAGAAACTAAGTTCTGT	sooossssssssooss	5-8-5	47	1343
688292	558	8238	8291	GGTAGAAACTAAGTTCTG	sooossssssssooss	5-8-5	46	1344
688293	559	8239	8292	AGGTAGAAACTAAGTTCT	sooossssssssooss	5-8-5	59	1345
688294	560	8240	8293	GAGGTAGAAACTAAGTTC	sooossssssssooss	5-8-5	48	1346
688295	561	8241	8294	GGAGGTAGAAACTAAGTT	sooossssssssooss	5-8-5	47	1347
688296	562	8242	8295	GGGAGGTAGAAACTAAGT	sooossssssssooss	5-8-5	43	1348
688297	563	8243	8296	TGGGAGGTAGAAACTAAG	sooossssssssooss	5-8-5	49	1349
688298	564	8244	8297	GTGGGAGGTAGAAACTAA	sooossssssssooss	5-8-5	51	1350
688299	565	8245	8298	AGTGGGAGGTAGAAACTA	sooossssssssooss	5-8-5	45	1351
688300	566	8246	8299	AAGTGGGAGGTAGAAACT	sooossssssssooss	5-8-5	40	1352
688301	567	8247	8300	GAAGTGGGAGGTAGAAAC	sooossssssssooss	5-8-5	39	1353
688302	568	8248	8301	TGAAGTGGGAGGTAGAAA	sooossssssssooss	5-8-5	0	1354
688303	569	8249	8302	ATGAAGTGGGAGGTAGAA	sooossssssssooss	5-8-5	42	1355
688304	570	8250	8303	TATGAAGTGGGAGGTAGA	sooossssssssooss	5-8-5	32	1356
688305	571	8251	8304	CTATGAAGTGGGAGGTAG	sooossssssssooss	5-8-5	47	1357
688306	572	8252	8305	TCTATGAAGTGGGAGGTA	sooossssssssooss	5-8-5	33	1358
688307	573	8253	8306	CTCTATGAAGTGGGAGGT	sooossssssssooss	5-8-5	55	1359
688308	574	8254	8307	ACTCTATGAAGTGGGAGG	sooossssssssooss	5-8-5	51	1360
688309	575	8255	8308	CACTCTATGAAGTGGGAG	sooossssssssooss	5-8-5	59	1361
688310	576	8256	8309	ACACTCTATGAAGTGGGA	sooossssssssooss	5-8-5	58	1362
688311	577	8257	8310	CACACTCTATGAAGTGGG	sooossssssssooss	5-8-5	59	1363
688312	578	8258	8311	ACACACTCTATGAAGTGG	sooossssssssooss	5-8-5	42	1364
688313	579	8259	8312	CACACACTCTATGAAGTG	sooossssssssooss	5-8-5	40	1365

Таблица 57

Процент ингибирования уровней мРНК C9ORF72 по сравнению с контролем PBS с помощью антисмысловых олигонуклеотидов, нацеленных на SEQ ID №: 1, 2 и 19

ISIS №	SEQ ID №: 1 Сайт инициации	SEQ ID №: 2 Сайт инициации	SEQ ID №: 19 Сайт инициации	Несовпадения с SEQ ID №: 19	Последовательность	Связь	Мотив	% ингибирования (RTS3750)	SEQ ID №
576816	310	7990	8043	0	GCCTTACTCTAGGACCAAGA	sssssssssssssssssss	5-10-5	47	20
619420	310	7990	8043	0	GCCTTACTCTAGGACCAAGA	soooossssssssssooss	5-10-5	51	20
688078	313	7993	8046	0	TGCCTTACTCTAGGACCA	soooossssssssooss	5-8-5	32	1130
688314	580	8260	8313	0	ACACACACTCTATGAAGT	soooossssssssooss	5-8-5	9	1366
688315	691	н/д	9505	1	CCCTGATCTTCCATTCTC	soooossssssssooss	5-8-5	21	1367
688316	692	н/д	9506	2	ACCCTGATCTTCCATTCT	soooossssssssooss	5-8-5	2	1368
688317	693	н/д	9507	3	GACCCTGATCTTCCATTC	soooossssssssooss	5-8-5	16	1369
688318	694	н/д	9508	3	TGACCCTGATCTTCCATT	soooossssssssooss	5-8-5	18	1370
688319	695	н/д	н/д	н/д	CTGACCCTGATCTTCCAT	soooossssssssooss	5-8-5	5	1371
688320	696	н/д	н/д	н/д	TCTGACCCTGATCTTCCA	soooossssssssooss	5-8-5	11	1372
688321	697	н/д	н/д	н/д	CTCTGACCCTGATCTTCC	soooossssssssooss	5-8-5	21	1373
688322	698	н/д	н/д	н/д	ACTCTGACCCTGATCTTC	soooossssssssooss	5-8-5	26	1374
688323	699	н/д	н/д	н/д	TACTCTGACCCTGATCTT	soooossssssssooss	5-8-5	6	1375
688324	700	н/д	12554	3	ATACTCTGACCCTGATCT	soooossssssssooss	5-8-5	7	1376
688325	701	н/д	12555	2	AATACTCTGACCCTGATC	soooossssssssooss	5-8-5	0	1377
687955	н/д	13641	13680	0	ATGATTTCTTGTCTGGGA	soooossssssssooss	5-8-5	31	1378
687956	н/д	13642	13681	0	CATGATTTCTTGTCTGGG	soooossssssssooss	5-8-5	38	1379
687957	н/д	13643	13682	0	CCATGATTTCTTGTCTGG	soooossssssssooss	5-8-5	12	1380
687958	н/д	13644	13683	0	GCCATGATTTCTTGTCTG	soooossssssssooss	5-8-5	27	1381
687959	н/д	13645	13684	0	GGCCATGATTTCTTGTCT	soooossssssssooss	5-8-5	26	1382
687960	н/д	13646	13685	0	GGGCCATGATTTCTTGTC	soooossssssssooss	5-8-5	18	1383
687961	н/д	14089	14136	0	AACTAACATGTAGGCACT	soooossssssssooss	5-8-5	38	1384
687962	н/д	14090	14137	0	GAACTAACATGTAGGCAC	soooossssssssooss	5-8-5	57	1385

687963	н/д	14091	14138	0	GGAACTAACATGTAGGCA	soooossssssssooss	5-8-5	63	1386
687964	н/д	14092	14139	0	AGGAACTAACATGTAGGC	soooossssssssooss	5-8-5	29	1387
687965	н/д	14302	14349	0	CTTCTGATTCAAGCCATT	soooossssssssooss	5-8-5	25	1388
687966	н/д	14303	14350	0	GCTTCTGATTCAAGCCAT	soooossssssssooss	5-8-5	51	1389
687967	н/д	14304	14351	0	TGCTTCTGATTCAAGCCA	soooossssssssooss	5-8-5	46	1390
687968	н/д	14305	14352	0	GTGCTTCTGATTCAAGCC	soooossssssssooss	5-8-5	21	1391
687969	н/д	14306	14353	0	AGTGCTTCTGATTCAAGC	soooossssssssooss	5-8-5	36	1392
687970	н/д	14307	14354	0	AAGTGCTTCTGATTCAAG	soooossssssssooss	5-8-5	25	1393
687971	н/д	14308	14355	0	AAAGTGCTTCTGATTCAA	soooossssssssooss	5-8-5	28	1394
687972	н/д	14309	14356	0	TAAAGTGCTTCTGATTCA	soooossssssssooss	5-8-5	0	1395
687973	н/д	14310	14357	0	CTAAAGTGCTTCTGATTC	soooossssssssooss	5-8-5	25	1396
687974	н/д	14311	14358	0	ACTAAAGTGCTTCTGATT	soooossssssssooss	5-8-5	17	1397
687975	н/д	14312	14359	0	GACTAAAGTGCTTCTGAT	soooossssssssooss	5-8-5	33	1398
687976	н/д	14313	14360	0	GGACTAAAGTGCTTCTGA	soooossssssssooss	5-8-5	47	1399
687977	н/д	14314	14361	0	AGGACTAAAGTGCTTCTG	soooossssssssooss	5-8-5	44	1400
687978	н/д	14315	14362	0	CAGGACTAAAGTGCTTCT	soooossssssssooss	5-8-5	57	1401
687979	н/д	14316	14363	0	ACAGGACTAAAGTGCTTC	soooossssssssooss	5-8-5	31	1402
687980	н/д	14317	14364	0	TACAGGACTAAAGTGCTT	soooossssssssooss	5-8-5	24	1403
687981	н/д	14318	14365	0	ATACAGGACTAAAGTGCT	soooossssssssooss	5-8-5	21	1404
687982	н/д	14319	14366	0	GATACAGGACTAAAGTGC	soooossssssssooss	5-8-5	15	1405
687983	н/д	14320	14367	0	AGATACAGGACTAAAGTG	soooossssssssooss	5-8-5	8	1406
687984	н/д	14321	14368	0	CAGATACAGGACTAAAGT	soooossssssssooss	5-8-5	1	1407
687985	н/д	14322	14369	0	ACAGATACAGGACTAAAG	soooossssssssooss	5-8-5	10	1408
687986	н/д	14323	14370	0	AACAGATACAGGACTAAA	soooossssssssooss	5-8-5	11	1409
687987	н/д	14324	14371	0	GAACAGATACAGGACTAA	soooossssssssooss	5-8-5	20	1410
687988	н/д	14325	14372	0	TGAACAGATACAGGACTA	soooossssssssooss	5-8-5	25	1411
687989	н/д	14326	14373	0	CTGAACAGATACAGGACT	soooossssssssooss	5-8-5	12	1412
687990	н/д	14327	14374	0	ACTGAACAGATACAGGAC	soooossssssssooss	5-8-5	25	1413

687991	н/д	14328	14375	0	CACTGAACAGATACAGGA	sooossssssssooss	5-8-5	8	1414
687992	н/д	14329	14376	0	ACACTGAACAGATACAGG	sooossssssssooss	5-8-5	10	1415
687993	н/д	14330	14377	0	GACACTGAACAGATACAG	sooossssssssooss	5-8-5	13	1416
687994	н/д	14331	14378	0	TGACACTGAACAGATACA	sooossssssssooss	5-8-5	25	1417
687995	н/д	14332	14379	0	CTGACACTGAACAGATAC	sooossssssssooss	5-8-5	35	1418
687996	н/д	14333	14380	0	GCTGACACTGAACAGATA	sooossssssssooss	5-8-5	24	1419
687997	н/д	14334	14381	0	GGCTGACACTGAACAGAT	sooossssssssooss	5-8-5	40	1420
687998	н/д	14335	14382	0	AGGCTGACACTGAACAGA	sooossssssssooss	5-8-5	10	1421
687999	н/д	14336	14383	0	AAGGCTGACACTGAACAG	sooossssssssooss	5-8-5	3	1422
688000	н/д	14337	14384	0	AAAGGCTGACACTGAACA	sooossssssssooss	5-8-5	18	1423
688001	н/д	14338	14385	0	GAAAGGCTGACACTGAAC	sooossssssssooss	5-8-5	17	1424
688002	н/д	14339	14386	0	TGAAAGGCTGACACTGAA	sooossssssssooss	5-8-5	12	1425
688003	н/д	14358	14405	0	TGGGATTTAAAATGATGT	sooossssssssooss	5-8-5	17	1426
688004	н/д	14359	14406	0	ATGGGATTTAAAATGATG	sooossssssssooss	5-8-5	11	1427
688326	н/д	13402	13443	0	CTTGAGAAGAAAGCCTTC	sooossssssssooss	5-8-5	6	1428
688327	н/д	14287	14334	0	ATTAAGGCTCTTAGGTTA	sooossssssssooss	5-8-5	0	1429
688328	н/д	13499	13530	0	GTAGACAGTCTGTTATTT	sooossssssssooss	5-8-5	27	1430
688329	н/д	14397	14444	0	TGACATGTAGAGAGATTA	sooossssssssooss	5-8-5	43	1431
688330	н/д	13827	13866	0	TGGTTTAAGGGCACAAAC	sooossssssssooss	5-8-5	0	1432
688331	н/д	13403	13444	0	ACTTGAGAAGAAAGCCTT	sooossssssssooss	5-8-5	27	1433
688332	н/д	14257	14304	0	CCTCTGATACTCCATCAT	sooossssssssooss	5-8-5	28	1434
688333	н/д	13471	13502	0	AAATCTTGTCATAGGTGA	sooossssssssooss	5-8-5	21	1435
688334	н/д	13410	13451	0	AATTCTTACTTGAGAAGA	sooossssssssooss	5-8-5	7	1436
688335	н/д	13885	13924	0	GGTGTATAGAGAATTCAG	sooossssssssooss	5-8-5	41	1437
688336	н/д	14250	14297	0	TACTCCATCATGAGCCTA	sooossssssssooss	5-8-5	35	1438
688337	н/д	13788	13827	0	GCTGGATGGAAAAAGATC	sooossssssssooss	5-8-5	12	1439
688338	н/д	13517	13548	0	GTCCCTAGAACAATCTAA	sooossssssssooss	5-8-5	28	1440
688339	н/д	14405	14452	0	GAAGAAATTGACATGTAG	sooossssssssooss	5-8-5	12	1441
688340	н/д	13724	13763	0	CATCTACAGTACAACTTA	sooossssssssooss	5-8-5	4	1442

Таблица 58

Процент ингибирования уровней мРНК C9ORF72 по сравнению с контролем PBS с помощью антисмысловых олигонуклеотидов, нацеленных на SEQ ID №: 1, 2 и 19

ISIS №	SEQ ID №: 1 Сайт инициации	SEQ ID №: 2 Сайт инициации	SEQ ID №: 19 Сайт инициации	Последовательность	Связь	Мотив	% ингибирования (RTS3750)	SEQ ID №
688341	233	7913	7966	ATCTCTGTCTTGGCAACAGC	soooossssssssssooss	5-10-5	57	1443
688342	234	7914	7967	AATCTCTGTCTTGGCAACAG	soooossssssssssooss	5-10-5	35	1444
688343	235	7915	7968	CAATCTCTGTCTTGGCAACA	soooossssssssssooss	5-10-5	36	1445
655153	236	7916	7969	GCAATCTCTGTCTTGGCAAC	soooossssssssssooss	5-10-5	89	463
655154	237	7917	7970	AGCAATCTCTGTCTTGGCAA	soooossssssssssooss	5-10-5	81	464
688344	238	7918	7971	AAGCAATCTCTGTCTTGGCA	soooossssssssssooss	5-10-5	83	1446
655172	306	7986	8039	TACTCTAGGACCAAGAATAT	soooossssssssssooss	5-10-5	10	483
688345	307	7987	8040	TTACTCTAGGACCAAGAATA	soooossssssssssooss	5-10-5	1	1447
688346	308	7988	8041	CTTACTCTAGGACCAAGAAT	soooossssssssssooss	5-10-5	10	1448
625183	309	7989	8042	CCTTACTCTAGGACCAAGAA	soooossssssssssooss	5-10-5	44	484
576816	310	7990	8043	GCCTTACTCTAGGACCAAGA	sssssssssssssssssss	5-10-5	56	20
619420	310	7990	8043	GCCTTACTCTAGGACCAAGA	soooossssssssssooss	5-10-5	73	20
688347	311	7991	8044	TGCCTTACTCTAGGACCAAG	soooossssssssssooss	5-10-5	62	1449
655173	312	7992	8045	GTGCCTTACTCTAGGACCAA	soooossssssssssooss	5-10-5	59	485
688348	313	7993	8046	TGTGCCTTACTCTAGGACCA	soooossssssssssooss	5-10-5	62	1450
688349	314	7994	8047	ATGTGCCTTACTCTAGGACC	soooossssssssssooss	5-10-5	62	1451
655174	315	7995	8048	AATGTGCCTTACTCTAGGAC	soooossssssssssooss	5-10-5	60	486
688350	319	7999	8052	CCCAAATGTGCCTTACTCTA	soooossssssssssooss	5-10-5	41	1452
688351	320	8000	8053	GCCCAAATGTGCCTTACTCT	soooossssssssssooss	5-10-5	62	1453

627833	321	8001	8054	AGCCCAAATGTGCCTTACTC	soooossssssssooss	5-10-5	51	487
688352	322	8002	8055	GAGCCCAAATGTGCCTTACT	soooossssssssooss	5-10-5	66	1454
688353	323	8003	8056	GGAGCCCAAATGTGCCTTAC	soooossssssssooss	5-10-5	48	1455
619411	324	8004	8057	TGGAGCCCAAATGTGCCTTA	soooossssssssooss	5-10-5	67	51
688354	325	8005	8058	TTGGAGCCCAAATGTGCCTT	soooossssssssooss	5-10-5	53	1456
627608	326	8006	8059	TTTGGAGCCCAAATGTGCCT	soooossssssssooss	5-10-5	42	1457
655175	327	8007	8060	CTTTGGAGCCCAAATGTGCC	soooossssssssooss	5-10-5	26	488
655176	330	8010	8063	TGTCTTTGGAGCCCAAATGT	soooossssssssooss	5-10-5	33	489
688355	331	8011	8064	CTGTCTTTGGAGCCCAAATG	soooossssssssooss	5-10-5	56	1458
619412	332	8012	8065	TCTGTCTTTGGAGCCCAAAT	soooossssssssooss	5-10-5	60	53
655177	333	8013	8066	TTCTGTCTTTGGAGCCCAAA	soooossssssssooss	5-10-5	47	490
655178	334	8014	8067	GTTCTGTCTTTGGAGCCCAA	soooossssssssooss	5-10-5	67	491
688356	335	8015	8068	TGTTCTGTCTTTGGAGCCCA	soooossssssssooss	5-10-5	60	1459
655179	336	8016	8069	CTGTTCTGTCTTTGGAGCCC	soooossssssssooss	5-10-5	59	492
688357	337	8017	8070	CCTGTTCTGTCTTTGGAGCC	soooossssssssooss	5-10-5	50	1460
688358	338	8018	8071	ACCTGTTCTGTCTTTGGAGC	soooossssssssooss	5-10-5	44	1461
655180	339	8019	8072	TACCTGTTCTGTCTTTGGAG	soooossssssssooss	5-10-5	42	493
619413	340	8020	8073	GTACCTGTTCTGTCTTTGGA	soooossssssssooss	5-10-5	56	135
688359	341	8021	8074	AGTACCTGTTCTGTCTTTGG	soooossssssssooss	5-10-5	38	1462
655181	342	8022	8075	AAGTACCTGTTCTGTCTTTG	soooossssssssooss	5-10-5	31	494
655185	351	8031	8084	ATCACTGAGAAGTACCTGTT	soooossssssssooss	5-10-5	32	498
688360	352	8032	8085	CATCACTGAGAAGTACCTGT	soooossssssssooss	5-10-5	53	1463
619414	353	8033	8086	CCATCACTGAGAAGTACCTG	soooossssssssooss	5-10-5	48	136
655186	354	8034	8087	TCCATCACTGAGAAGTACCT	soooossssssssooss	5-10-5	56	499
688361	355	8035	8088	CTCCATCACTGAGAAGTACC	soooossssssssooss	5-10-5	54	1464
655201	415	8095	8148	CACTCTCTGCATTTCGAAGG	soooossssssssooss	5-10-5	32	521

688362	416	8096	8149	CCACTCTCTGCATTTCGAAG	soooossssssssooss	5-10-5	39	1465
688363	417	8097	8150	ACCACTCTCTGCATTTCGAA	soooossssssssooss	5-10-5	37	1466
655202	418	8098	8151	CACCACTCTCTGCATTTCGA	soooossssssssooss	5-10-5	50	522
688364	419	8099	8152	GCACCACTCTCTGCATTTCG	soooossssssssooss	5-10-5	56	1467
655203	420	8100	8153	AGCACCACTCTCTGCATTTC	soooossssssssooss	5-10-5	56	523
655204	421	8101	8154	TAGCACCACTCTCTGCATTT	soooossssssssooss	5-10-5	25	524
688365	422	8102	8155	ATAGCACCACTCTCTGCATT	soooossssssssooss	5-10-5	29	1468
688366	423	8103	8156	TATAGCACCACTCTCTGCAT	soooossssssssooss	5-10-5	31	1469
655206	427	8107	8160	CATCTATAGCACCACTCTCT	soooossssssssooss	5-10-5	20	526
688367	428	8108	8161	ACATCTATAGCACCACTCTC	soooossssssssooss	5-10-5	28	1470
688368	429	8109	8162	TACATCTATAGCACCACTCT	soooossssssssooss	5-10-5	24	1471
671081	430	8110	8163	TTACATCTATAGCACCACTC	soooossssssssooss	5-10-5	26	1052
688369	431	8111	8164	TTTACATCTATAGCACCACT	soooossssssssooss	5-10-5	40	1472
688370	432	8112	8165	CTTTACATCTATAGCACCAC	soooossssssssooss	5-10-5	43	1473
655207	433	8113	8166	ACTTTACATCTATAGCACCA	soooossssssssooss	5-10-5	33	527
688371	434	8114	8167	AACTTTACATCTATAGCACC	soooossssssssooss	5-10-5	15	1474
688372	435	8115	8168	AAACTTTACATCTATAGCAC	soooossssssssooss	5-10-5	24	1475
655208	436	8116	8169	AAAACTTTACATCTATAGCA	soooossssssssooss	5-10-5	28	528
655215	456	8136	8189	TCCCTTTTCAGACAAGACAA	soooossssssssooss	5-10-5	35	535
688373	457	8137	8190	CTCCCTTTTCAGACAAGACA	soooossssssssooss	5-10-5	42	1476
688374	458	8138	8191	ACTCCCTTTTCAGACAAGAC	soooossssssssooss	5-10-5	57	1477
655216	459	8139	8192	CACTCCCTTTTCAGACAAGA	soooossssssssooss	5-10-5	51	536
671082	460	8140	8193	TCACTCCCTTTTCAGACAAG	soooossssssssooss	5-10-5	45	1053
688375	461	8141	8194	ATCACTCCCTTTTCAGACAA	soooossssssssooss	5-10-5	39	1478
655217	462	8142	8195	AATCACTCCCTTTTCAGACA	soooossssssssooss	5-10-5	45	537
688376	463	8143	8196	TAATCACTCCCTTTTCAGAC	soooossssssssooss	5-10-5	7	1479

688377	464	8144	8197	ATAATCACTCCCTTTTCAGA	soooossssssssssooss	5-10-5	1	1480
655218	465	8145	8198	AATAATCACTCCCTTTTCAG	soooossssssssssooss	5-10-5	23	538
655230	500	8180	8233	TCCCCATTCCAGTTTCCATC	soooossssssssssooss	5-10-5	57	550
688378	501	8181	8234	ATCCCCATTCCAGTTTCCAT	soooossssssssssooss	5-10-5	60	1481
688379	502	8182	8235	GATCCCCATTCCAGTTTCCA	soooossssssssssooss	5-10-5	55	1482
655231	503	8183	8236	CGATCCCCATTCCAGTTTCC	soooossssssssssooss	5-10-5	58	551
688380	504	8184	8237	GCGATCCCCATTCCAGTTTC	soooossssssssssooss	5-10-5	56	1483
688381	505	8185	8238	TGCGATCCCCATTCCAGTTT	soooossssssssssooss	5-10-5	46	1484

Таблица 59

Процент ингибирования уровней мРНК C9ORF72 по сравнению с контролем PBS с помощью антисмысловых олигонуклеотидов, нацеленных на SEQ ID №: 1, 2 и 19

ISIS №	SEQ ID №: 1 Сайт инициации	SEQ ID №: 2 Сайт инициации	SEQ ID №: 19 Сайт инициации	Несовпадения с SEQ ID №: 19	Последовательность	Связь	Мотив	% ингибирования (RTS3750)	SEQ ID №
576816	310	7990	8043	0	GCCTTACTCTAGGACCAAGA	sssssssssssssssss	5-10-5	53	20
619420	310	7990	8043	0	GCCTTACTCTAGGACCAAGA	soooossssssssssooss	5-10-5	54	20
655173	312	7992	8045	0	GTGCCTTACTCTAGGACCAA	soooossssssssssooss	5-10-5	77	485
655232	506	8186	8239	0	CTGCGATCCCCATTCCAGTT	soooossssssssssooss	5-10-5	46	552
688382	507	8187	8240	0	GCTGCGATCCCCATTCCAGT	soooossssssssssooss	5-10-5	65	1485
688383	508	8188	8241	0	TGCTGCGATCCCCATTCCAG	soooossssssssssooss	5-10-5	60	1486
655233	509	8189	8242	0	GTGCTGCGATCCCCATTCCA	soooossssssssssooss	5-10-5	57	553
688384	510	8190	8243	0	TGTGCTGCGATCCCCATTCC	soooossssssssssooss	5-10-5	45	1487
688385	511	8191	8244	0	ATGTGCTGCGATCCCCATTC	soooossssssssssooss	5-10-5	68	1488
655234	512	8192	8245	0	TATGTGCTGCGATCCCCATT	soooossssssssssooss	5-10-5	32	554
655240	548	8228	8281	0	CTAAGTTCTGTCTGTGGAAG	soooossssssssssooss	5-10-5	23	560
688386	549	8229	8282	0	ACTAAGTTCTGTCTGTGGAA	soooossssssssssooss	5-10-5	45	1489
671083	550	8230	8283	0	AACTAAGTTCTGTCTGTGGA	soooossssssssssooss	5-10-5	41	1054
655241	551	8231	8284	0	AAACTAAGTTCTGTCTGTGG	soooossssssssssooss	5-10-5	28	561

688387	552	8232	8285	0	GAAACTAAGTTCTGTCTGTG	soooossssssssssooss	5-10-5	49	1490
688388	553	8233	8286	0	AGAAACTAAGTTCTGTCTGT	soooossssssssssooss	5-10-5	46	1491
655242	554	8234	8287	0	TAGAAACTAAGTTCTGTCTG	soooossssssssssooss	5-10-5	25	562
655289	691	н/д	9505	3	GACCCTGATCTTCCATTCTC	soooossssssssssooss	5-10-5	34	627
688389	692	н/д	9506	3	TGACCCTGATCTTCCATTCT	soooossssssssssooss	5-10-5	19	1492
688390	693	н/д	н/д	н/д	CTGACCCTGATCTTCCATTC	soooossssssssssooss	5-10-5	21	1493
655290	694	н/д	н/д	н/д	TCTGACCCTGATCTTCCATT	soooossssssssssooss	5-10-5	67	628
672561	695	н/д	н/д	н/д	CTCTGACCCTGATCTTCCAT	soooossssssssssooss	5-10-5	25	1056
625345	696	н/д	н/д	н/д	ACTCTGACCCTGATCTTCCA	soooossssssssssooss	5-10-5	15	1494
655291	697	н/д	н/д	н/д	TACTCTGACCCTGATCTTCC	soooossssssssssooss	5-10-5	18	629
688391	698	н/д	н/д	н/д	ATACTCTGACCCTGATCTTC	soooossssssssssooss	5-10-5	40	1495
688392	699	н/д	н/д	н/д	AATACTCTGACCCTGATCTT	soooossssssssssooss	5-10-5	8	1496
619423	н/д	13642	13681	0	GCCATGATTTCTTGTCTGGG	soooossssssssssooss	5-10-5	77	383
655417	н/д	14089	14136	0	GGAACTAACATGTAGGCACT	soooossssssssssooss	5-10-5	83	738
655420	н/д	14331	14378	0	GCTGACACTGAACAGATACA	soooossssssssssooss	5-10-5	51	741
655422	н/д	14452	14499	0	ATCATTTAATTAATGTATTT	soooossssssssssooss	5-10-5	33	743
671084	н/д	14316	14363	0	ATACAGGACTAAAGTGCTTC	soooossssssssssooss	5-10-5	74	1055
688393	н/д	13641	13680	0	CCATGATTTCTTGTCTGGGA	soooossssssssssooss	5-10-5	54	1497
688394	н/д	13643	13682	0	GGCCATGATTTCTTGTCTGG	soooossssssssssooss	5-10-5	52	1498
688395	н/д	13644	13683	0	GGGCCATGATTTCTTGTCTG	soooossssssssssooss	5-10-5	46	1499
688396	н/д	13731	13770	0	ACTTAAGTTCATCTACAGTA	soooossssssssssooss	5-10-5	18	1500
688397	н/д	13792	13831	0	TCCACTGCTGGATGGAAAAA	soooossssssssssooss	5-10-5	20	1501
688398	н/д	13968	14007	0	ATATTATTTATCTTACTCAA	soooossssssssssooss	5-10-5	32	1502
688399	н/д	13982	14021	0	GTTCTAAGTGCTTTATATTA	soooossssssssssooss	5-10-5	30	1503
688400	н/д	14090	14137	0	AGGAACTAACATGTAGGCAC	soooossssssssssooss	5-10-5	87	1504
688401	н/д	14122	14169	0	ATATAAGATAATACATGTAA	soooossssssssssooss	5-10-5	6	1505
688402	н/д	14243	14290	0	CATCATGAGCCTAAAGGAAA	soooossssssssssooss	5-10-5	22	1506
688403	н/д	14244	14291	0	CCATCATGAGCCTAAAGGAA	soooossssssssssooss	5-10-5	37	1507

688404	н/д	14300	14347	0	CTTCTGATTCAAGCCATTAA	soooossssssssssooss	5-10-5	76	1508
688405	н/д	14302	14349	0	TGCTTCTGATTCAAGCCATT	soooossssssssssooss	5-10-5	55	1509
688406	н/д	14303	14350	0	GTGCTTCTGATTCAAGCCAT	soooossssssssssooss	5-10-5	50	1510
688407	н/д	14304	14351	0	AGTGCTTCTGATTCAAGCCA	soooossssssssssooss	5-10-5	68	1511
688408	н/д	14305	14352	0	AAGTGCTTCTGATTCAAGCC	soooossssssssssooss	5-10-5	41	1512
688409	н/д	14306	14353	0	AAAGTGCTTCTGATTCAAGC	soooossssssssssooss	5-10-5	18	1513
688410	н/д	14307	14354	0	TAAAGTGCTTCTGATTCAAG	soooossssssssssooss	5-10-5	29	1514
688411	н/д	14308	14355	0	CTAAAGTGCTTCTGATTCAA	soooossssssssssooss	5-10-5	43	1515
688412	н/д	14309	14356	0	ACTAAAGTGCTTCTGATTCA	soooossssssssssooss	5-10-5	33	1516
688413	н/д	14310	14357	0	GACTAAAGTGCTTCTGATTC	soooossssssssssooss	5-10-5	49	1517
688414	н/д	14311	14358	0	GGACTAAAGTGCTTCTGATT	soooossssssssssooss	5-10-5	49	1518
688415	н/д	14312	14359	0	AGGACTAAAGTGCTTCTGAT	soooossssssssssooss	5-10-5	55	1519
688416	н/д	14313	14360	0	CAGGACTAAAGTGCTTCTGA	soooossssssssssooss	5-10-5	71	1520
688417	н/д	14314	14361	0	ACAGGACTAAAGTGCTTCTG	soooossssssssssooss	5-10-5	66	1521
688418	н/д	14315	14362	0	TACAGGACTAAAGTGCTTCT	soooossssssssssooss	5-10-5	61	1522
688419	н/д	14317	14364	0	GATACAGGACTAAAGTGCTT	soooossssssssssooss	5-10-5	76	1523
688420	н/д	14318	14365	0	AGATACAGGACTAAAGTGCT	soooossssssssssooss	5-10-5	46	1524
688421	н/д	14319	14366	0	CAGATACAGGACTAAAGTGC	soooossssssssssooss	5-10-5	53	1525
688422	н/д	14320	14367	0	ACAGATACAGGACTAAAGTG	soooossssssssssooss	5-10-5	23	1526
688423	н/д	14321	14368	0	AACAGATACAGGACTAAAGT	soooossssssssssooss	5-10-5	28	1527
688424	н/д	14322	14369	0	GAACAGATACAGGACTAAAG	soooossssssssssooss	5-10-5	26	1528
688425	н/д	14323	14370	0	TGAACAGATACAGGACTAAA	soooossssssssssooss	5-10-5	13	1529
688426	н/д	14324	14371	0	CTGAACAGATACAGGACTAA	soooossssssssssooss	5-10-5	27	1530
688427	н/д	14325	14372	0	ACTGAACAGATACAGGACTA	soooossssssssssooss	5-10-5	37	1531
688428	н/д	14326	14373	0	CACTGAACAGATACAGGACT	soooossssssssssooss	5-10-5	35	1532
688429	н/д	14327	14374	0	ACACTGAACAGATACAGGAC	soooossssssssssooss	5-10-5	28	1533
688430	н/д	14328	14375	0	GACACTGAACAGATACAGGA	soooossssssssssooss	5-10-5	39	1534
688431	н/д	14329	14376	0	TGACACTGAACAGATACAGG	soooossssssssssooss	5-10-5	38	1535

688432	н/д	14330	14377	0	CTGACACTGAACAGATACAG	soooossssssssssooss	5-10-5	64	1536
688433	н/д	14332	14379	0	GGCTGACACTGAACAGATAC	soooossssssssssooss	5-10-5	50	1537
688434	н/д	14333	14380	0	AGGCTGACACTGAACAGATA	soooossssssssssooss	5-10-5	18	1538
688435	н/д	14334	14381	0	AAGGCTGACACTGAACAGAT	soooossssssssssooss	5-10-5	45	1539
688436	н/д	14335	14382	0	AAAGGCTGACACTGAACAGA	soooossssssssssooss	5-10-5	28	1540
688437	н/д	14336	14383	0	GAAAGGCTGACACTGAACAG	soooossssssssssooss	5-10-5	18	1541
688438	н/д	14337	14384	0	TGAAAGGCTGACACTGAACA	soooossssssssssooss	5-10-5	23	1542
688439	н/д	14358	14405	0	AATGGGATTTAAAATGATGT	soooossssssssssooss	5-10-5	26	1543
688440	н/д	14359	14406	0	AAATGGGATTTAAAATGATG	soooossssssssssooss	5-10-5	30	1544
688441	н/д	14360	14407	0	CAAATGGGATTTAAAATGAT	soooossssssssssooss	5-10-5	16	1545

Таблица 60

Процент ингибирования уровней мРНК C9ORF72 по сравнению с контролем PBS с помощью антисмысловых олигонуклеотидов, нацеленных на SEQ ID №: 1, 2 и 19

ISIS №	SEQ ID №: 1 Сайт инициации	SEQ ID №: 2 Сайт инициации	SEQ ID №: 19 Сайт инициации	Последовательность	Связь	Мотив	% ингибирования (RTS3750)	SEQ ID №
576816	310	7990	8043	GCCTTACTCTAGGACCAAGA	sssssssssssssssssss	5-10-5	62	20
619420	310	7990	8043	GCCTTACTCTAGGACCAAGA	soooossssssssssooss	5-10-5	75	20
688078	313	7993	8046	TGCCTTACTCTAGGACCA	soooossssssssooss	5-8-5	67	1130
688237	485	8165	8218	ATCAAAGATTAATGAAAC	soooossssssssooss	5-8-5	42	1289
688238	486	8166	8219	CATCAAAGATTAATGAAA	soooossssssssooss	5-8-5	0	1290
688239	487	8167	8220	CCATCAAAGATTAATGAA	soooossssssssooss	5-8-5	39	1291
688240	488	8168	8221	TCCATCAAAGATTAATGA	soooossssssssooss	5-8-5	45	1292
688241	489	8169	8222	TTCCATCAAAGATTAATG	soooossssssssooss	5-8-5	0	1293
688242	490	8170	8223	TTTCCATCAAAGATTAAT	soooossssssssooss	5-8-5	53	1294
688243	491	8171	8224	GTTTCCATCAAAGATTAA	soooossssssssooss	5-8-5	46	1295
688244	492	8172	8225	AGTTTCCATCAAAGATTA	soooossssssssooss	5-8-5	43	1296

688245	493	8173	8226	CAGTTTCCATCAAAGATT	sooossssssssooss	5-8-5	0	1297
688246	494	8174	8227	CCAGTTTCCATCAAAGAT	sooossssssssooss	5-8-5	44	1298
688247	495	8175	8228	TCCAGTTTCCATCAAAGA	sooossssssssooss	5-8-5	46	1299
688248	496	8176	8229	TTCCAGTTTCCATCAAAG	sooossssssssooss	5-8-5	58	1300
688249	497	8177	8230	ATTCCAGTTTCCATCAAA	sooossssssssooss	5-8-5	46	1301
688250	498	8178	8231	CATTCCAGTTTCCATCAA	sooossssssssooss	5-8-5	50	1302
688251	499	8179	8232	CCATTCCAGTTTCCATCA	sooossssssssooss	5-8-5	58	1303
688252	500	8180	8233	CCCATTCCAGTTTCCATC	sooossssssssooss	5-8-5	66	1304
688253	501	8181	8234	CCCCATTCCAGTTTCCAT	sooossssssssooss	5-8-5	59	1305
688254	502	8182	8235	TCCCCATTCCAGTTTCCA	sooossssssssooss	5-8-5	52	1306
688255	503	8183	8236	ATCCCCATTCCAGTTTCC	sooossssssssooss	5-8-5	61	1307
688256	504	8184	8237	GATCCCCATTCCAGTTTC	sooossssssssooss	5-8-5	50	1308
688257	505	8185	8238	CGATCCCCATTCCAGTTT	sooossssssssooss	5-8-5	48	1309
688258	506	8186	8239	GCGATCCCCATTCCAGTT	sooossssssssooss	5-8-5	44	1310
688259	507	8187	8240	TGCGATCCCCATTCCAGT	sooossssssssooss	5-8-5	49	1311
688260	508	8188	8241	CTGCGATCCCCATTCCAG	sooossssssssooss	5-8-5	70	1312
688261	509	8189	8242	GCTGCGATCCCCATTCCA	sooossssssssooss	5-8-5	72	1313
688262	510	8190	8243	TGCTGCGATCCCCATTCC	sooossssssssooss	5-8-5	47	1314
688263	511	8191	8244	GTGCTGCGATCCCCATTC	sooossssssssooss	5-8-5	0	1315
688264	512	8192	8245	TGTGCTGCGATCCCCATT	sooossssssssooss	5-8-5	56	1316
688265	513	8193	8246	ATGTGCTGCGATCCCCAT	sooossssssssooss	5-8-5	65	1317
688266	514	8194	8247	TATGTGCTGCGATCCCCA	sooossssssssooss	5-8-5	61	1318
688267	533	8213	8266	AAGTATAATTGATAGTCC	sooossssssssooss	5-8-5	47	1319
688268	534	8214	8267	GAAGTATAATTGATAGTC	sooossssssssooss	5-8-5	48	1320
688269	535	8215	8268	GGAAGTATAATTGATAGT	sooossssssssooss	5-8-5	35	1321
688270	536	8216	8269	TGGAAGTATAATTGATAG	sooossssssssooss	5-8-5	41	1322

688271	537	8217	8270	GTGGAAGTATAATTGATA	sooossssssssooss	5-8-5	48	1323
688272	538	8218	8271	TGTGGAAGTATAATTGAT	sooossssssssooss	5-8-5	42	1324
688273	539	8219	8272	CTGTGGAAGTATAATTGA	sooossssssssooss	5-8-5	32	1325
688274	540	8220	8273	TCTGTGGAAGTATAATTG	sooossssssssooss	5-8-5	0	1326
688275	541	8221	8274	GTCTGTGGAAGTATAATT	sooossssssssooss	5-8-5	0	1327
688276	542	8222	8275	TGTCTGTGGAAGTATAAT	sooossssssssooss	5-8-5	65	1328
688277	543	8223	8276	CTGTCTGTGGAAGTATAA	sooossssssssooss	5-8-5	0	1329
688278	544	8224	8277	TCTGTCTGTGGAAGTATA	sooossssssssooss	5-8-5	62	1330
688279	545	8225	8278	TTCTGTCTGTGGAAGTAT	sooossssssssooss	5-8-5	55	1331
688280	546	8226	8279	GTTCTGTCTGTGGAAGTA	sooossssssssooss	5-8-5	77	1332
688281	547	8227	8280	AGTTCTGTCTGTGGAAGT	sooossssssssooss	5-8-5	63	1333
688282	548	8228	8281	AAGTTCTGTCTGTGGAAG	sooossssssssooss	5-8-5	49	1334
688283	549	8229	8282	TAAGTTCTGTCTGTGGAA	sooossssssssooss	5-8-5	0	1335
688284	550	8230	8283	CTAAGTTCTGTCTGTGGA	sooossssssssooss	5-8-5	54	1336
688285	551	8231	8284	ACTAAGTTCTGTCTGTGG	sooossssssssooss	5-8-5	69	1337
688286	552	8232	8285	AACTAAGTTCTGTCTGTG	sooossssssssooss	5-8-5	65	1338
688287	553	8233	8286	AAACTAAGTTCTGTCTGT	sooossssssssooss	5-8-5	40	1339
688288	554	8234	8287	GAAACTAAGTTCTGTCTG	sooossssssssooss	5-8-5	36	1340
688289	555	8235	8288	AGAAACTAAGTTCTGTCT	sooossssssssooss	5-8-5	47	1341
688290	556	8236	8289	TAGAAACTAAGTTCTGTC	sooossssssssooss	5-8-5	48	1342
688291	557	8237	8290	GTAGAAACTAAGTTCTGT	sooossssssssooss	5-8-5	45	1343
688292	558	8238	8291	GGTAGAAACTAAGTTCTG	sooossssssssooss	5-8-5	44	1344
688293	559	8239	8292	AGGTAGAAACTAAGTTCT	sooossssssssooss	5-8-5	58	1345
688294	560	8240	8293	GAGGTAGAAACTAAGTTC	sooossssssssooss	5-8-5	45	1346
688295	561	8241	8294	GGAGGTAGAAACTAAGTT	sooossssssssooss	5-8-5	47	1347
688296	562	8242	8295	GGGAGGTAGAAACTAAGT	sooossssssssooss	5-8-5	44	1348

688297	563	8243	8296	TGGGAGGTAGAAACTAAG	sooossssssssooss	5-8-5	47	1349
688298	564	8244	8297	GTGGGAGGTAGAAACTAA	sooossssssssooss	5-8-5	53	1350
688299	565	8245	8298	AGTGGGAGGTAGAAACTA	sooossssssssooss	5-8-5	43	1351
688300	566	8246	8299	AAGTGGGAGGTAGAAACT	sooossssssssooss	5-8-5	36	1352
688301	567	8247	8300	GAAGTGGGAGGTAGAAAC	sooossssssssooss	5-8-5	41	1353
688302	568	8248	8301	TGAAGTGGGAGGTAGAAA	sooossssssssooss	5-8-5	0	1354
688303	569	8249	8302	ATGAAGTGGGAGGTAGAA	sooossssssssooss	5-8-5	41	1355
688304	570	8250	8303	TATGAAGTGGGAGGTAGA	sooossssssssooss	5-8-5	31	1356
688305	571	8251	8304	CTATGAAGTGGGAGGTAG	sooossssssssooss	5-8-5	46	1357
688306	572	8252	8305	TCTATGAAGTGGGAGGTA	sooossssssssooss	5-8-5	30	1358
688307	573	8253	8306	CTCTATGAAGTGGGAGGT	sooossssssssooss	5-8-5	54	1359
688308	574	8254	8307	ACTCTATGAAGTGGGAGG	sooossssssssooss	5-8-5	50	1360
688309	575	8255	8308	CACTCTATGAAGTGGGAG	sooossssssssooss	5-8-5	60	1361
688310	576	8256	8309	ACACTCTATGAAGTGGGA	sooossssssssooss	5-8-5	56	1362
688311	577	8257	8310	CACACTCTATGAAGTGGG	sooossssssssooss	5-8-5	57	1363
688312	578	8258	8311	ACACACTCTATGAAGTGG	sooossssssssooss	5-8-5	41	1364
688313	579	8259	8312	CACACACTCTATGAAGTG	sooossssssssooss	5-8-5	38	1365

Пример 13: Дозозависимое антисмысловое ингибирование мРНК C9ORF72 человека в клетках HepG2

Антисмысловые олигонуклеотиды из исследования, описанного выше, проявившие значительное ингибирование мРНК C9ORF72 in vitro, были выбраны и испытаны в различных дозах на клетках HepG2. ISIS 619420 со смешанными остовами, была описана в Примере 2 выше. Антисмысловые олигонуклеотиды испытывали в сериях экспериментов, которые имели сходные культуральные условия. Результаты каждого эксперимента представлены в отдельных таблицах, показанных ниже. Клетки высадили на планшеты в плотности 20000 клеток на лунку и трансфецировали с применением электропорации с помощью концентраций антисмыслового олигонуклеотида 0,33 мкМ, 1,00 мкМ, 3,00 мкМ, или 9,00 мкМ. По прошествии периода обработки в течение приблизительно 16 часов РНК выделили из клеток и измерили уровни мРНК C9ORF72 методом количественной ПЦР в режиме реального времен. Для измерения уровней суммарной мРНК C9ORF72 использовали набор RTS3750 праймеров-зондов человека. Уровни мРНК C9ORF72 скорректировали в соответствии с суммарным содержанием РНК, измеренным с помощью красителя RIBOGREEN®. Результаты представлены в виде процента ингибирования уровней C9ORF72, по сравнению с необработанными контрольными клетками.

Концентрация полумаксимального ингибирования (IC^{50}) для каждого олигонуклеотида также представлена в Таблице ниже. Как показано в Таблицах ниже,

уровни общей мРНК C9ORF72 были снижены дозозависимым способом в некоторых обработанных антисмысловыми олигонуклеотидами клетках.

Таблица 61

Дозозависимое ингибирование уровней общей мРНК C9ORF72 в клетках HepG2

ISIS №	0,33 мкМ	1,00 мкМ	3,00 мкМ	9,00 мкМ	IC_{50} (мкМ)
619411	55	68	89	90	<0,3
619420	41	74	87	95	0,4
655178	45	63	84	92	0,4
687962	48	61	83	86	0,4
687963	34	53	77	76	0,8
687978	50	60	70	65	<0,3
688077	49	63	70	86	0,3
688088	51	72	86	92	<0,3
688089	51	66	76	85	<0,3
688099	41	66	73	85	0,5
688100	44	64	79	86	0,4
688101	53	64	77	74	<0,3
688102	29	43	52	62	2,4
688172	31	47	77	88	1,0
688261	35	41	50	49	6,7
688347	41	60	79	89	0,5
688348	57	61	85	92	<0,3
688352	51	64	71	75	<0,3

Таблица 61

Дозозависимое ингибирование уровней общей мРНК C9ORF72 в клетках HepG2

ISIS №	0,33 мкМ	1,00 мкМ	3,00 мкМ	9,00 мкМ	IC_{50} (мкМ)
619411	55	68	89	90	<0,3
619420	41	74	87	95	0,4
655178	45	63	84	92	0,4
687962	48	61	83	86	0,4
687963	34	53	77	76	0,8
687978	50	60	70	65	<0,3
688077	49	63	70	86	0,3
688088	51	72	86	92	<0,3
688089	51	66	76	85	<0,3
688099	41	66	73	85	0,5
688100	44	64	79	86	0,4
688101	53	64	77	74	<0,3
688102	29	43	52	62	2,4
688172	31	47	77	88	1,0
688261	35	41	50	49	6,7
688347	41	60	79	89	0,5
688348	57	61	85	92	<0,3
688352	51	64	71	75	<0,3

Таблица 63

Дозозависимое ингибирование уровней общей мРНК C9ORF72 в клетках HepG2

ISIS №	0,33 мкМ	1,00 мкМ	3,00 мкМ	9,00 мкМ	IC_{50} (мкМ)
619420	37	39	87	92	0,3
619423	55	73	84	82	<0,3
655173	53	83	82	94	<0,3
655233	34	28	41	79	2,4
655290	16	27	68	78	2,0
655417	73	42	87	84	<0,3
688022	51	71	80	76	<0,3
688360	32	63	85	72	0,6
688361	46	70	34	85	0,5
688382	42	58	79	81	0,5
688383	43	63	80	87	0,5
688385	41	60	82	84	0,5
688400	61	81	85	85	<0,3
688404	38	62	78	81	0,6
688407	37	53	71	85	0,8
688415	43	18	79	73	1,3
688416	48	74	73	81	<0,3
688417	33	61	67	74	0,8
688418	34	55	77	82	0,8

Пример 14: Переносимость антисмысловых олигонуклеотидов, нацеленных на C9ORF72 человека, у мышей

Антисмысловые олигонуклеотиды из Примеров приведенных выше были портестированы в стандартной мышиной модели для оценки переносимости олигонуклеотидов. Грызуны были оценены при помощи стандартных FOB анализов и измерения уровней экспрессии GFAP и/или AIF.

Группам мышей вводили одну дозу ICV из 700 мкг олигонуклеотидов ISIS.

FOB анализ мыши

Через 3 часа, одну неделю, 2 недели, 4 недели, 6 недель, и 8 недель после инъекции каждую мышь оценивали по 7 различным критериям. Эти 7 критериев представляют собой (1) мышь была оживленной, бодрой, и отзывчивой; (2) мышь была в положении стоя или сгорбленная при отсутствии стимулов; (3) мышь показывала любое движение при отсутствии стимулов; (4) мыши продемонстрировали движение вперед после того, как они были подняты; (5) мыши продемонстрировали любое движение после того, как они были подняты; (6) мышь ответила на тест сдавливания хвоста; (7) ровное дыхание. Для каждого из 7 различных критериев, каждой мыши была дана оценка 0, если она удовлетворяет критериям или 1, если это не так. После того как все 7 критериев были оценены, оценки суммировались для каждой мыши, а затем усреднялись для каждой группы. Например, если мышь была оживленной, бодрой, и отзывчивой через 3 часа после дозы ICV 700 мкг, и удовлетворяла всем другим критериям, она получит суммарную оценку 0. Если другая мышь не была оживленной, бодрой, и отзывчивой через 3 часа после дозы ICV 700 мкг, но удовлетворяла всем другим критериям, она получит суммарную оценку 1.

Результаты представлены в виде индивидуальных оценок для каждой мыши в каждой группе. Уровни экспрессии GFAP и AIF1 в грудном отделе спинного мозга мышей были оценены с помощью qOT-ПЦР после 8 недель.

Исследование 1 с cEt олигонуклеотидами

Олигонуклеотиды, протестированные в данном исследовании, представлены в Таблице ниже. FOB баллы даются ниже.

Таблица 64

Антисмысловые олигонуклеотиды, нацеленные на SEQ ID №: 2

ISIS №	Сайт инициации
672744	1335
672747	1338
672774	1368
672775	1369
672778	1372
672779	1373
672831	1440
672908	1349
672909	1350
672919	1360
672924	1368
672925	1369
672927	1371
672928	1372
672929	1373
672976	1435
672980	1439
672981	1440

Таблица 65

FOB баллы в линии C57/Bl6 мышей

	3 ч.
PBS	0, 0, 0, 0
672744	7, 7, 7, 7
672747	7, 7, 7, 7
672774	5, 5, 5, 5
672775	5, 7, 5, 7
672778	1, 7, 1, 1
672779	7, 2, 5, 7
672831	7, 7, 7, 7
672908	6, 1, 1, 1
672909	6, 6, 6, 4
672919	5, 5, 5, 5
672924	4, 6, 7, 6
672925	4, 4, 4, 4
672927	0, 0, 0, 0
672928	0, 0, 0, 0
672929	7, 7, 7, 7
672976	5, 7, 7, 7
672980	2, 2, 2, 2
672981	6, 6, 6, 6

Исследование 2 с cEt олигонуклеотидами

Олигонуклеотиды, протестированные в данном исследовании, представлены в Таблице ниже. FOB баллы даются ниже.

Таблица 66

Антисмысловые олигонуклеотиды, нацеленные на SEQ ID №: 2

ISIS №	Сайт инициации SEQ ID №: 2
672982	1441
672983	1442
672984	1443
672985	1444
673021	1510
673023	1512
673026	1515
673036	1327
673047	1338
673057	1348
673058	1349
673067	1358
673068	1359
673074	1368
673079	1373
673082	1376
673088	1396
673125	1434
673126	1435
673127	1436
672832	1441

Таблица 67

FOB баллы в линии C57/Bl6 мышей

	3 ч.
PBS	0, 0, 0, 0
672982	7, 7, 7, 7
672983	5, 7, 5, 7
672984	4, 6, 6, 6
672985	5, 4, 4, 4
673021	5, 5, 5, 5
673023	7, 7, 7, 7
673026	0, 0, 0, 0
673036	7, 7, 7, 7
673047	5, 5, 5, 6
673057	5, 0, 5, 7
673058	3, 3, 3, 3
673067	7, 0, 0, 6
673068	6, 6, 6, 6
673074	1, 1, 1, 1
673079	6, 6, 7, 6
673082	1, 3, 0, 3
673088	6, 6, 6, 6
673125	0, 0, 0, 0
673126	0, 0, 0, 0
673127	7, 7, 7, 7
672832	6, 6, 6, 7

Исследование 3 с cEt олигонуклеотидами

Олигонуклеотиды, протестированные в данном исследовании, представлены в Таблице ниже. FOB баллы даются ниже.

Таблица 68

Антисмысловые олигонуклеотиды, нацеленные на SEQ ID №: 2

ISIS №	Сайт инициации SEQ ID №: 2
673131	1440
673132	1441
673133	1442
673134	1443
673135	1444
673193	1334
673203	1344
673204	1345
673224	1368
673225	1369
673226	1370
673228	1372
673229	1373
673275	1434
673276	1435
673280	1439

Таблица 69

FOB баллы в линии C57/Bl6 мышей

	3 ч.
PBS	0, 0, 0, 0
673131	4, 4, 4, 5
673132	4, 4, 4, 4
673133	4, 3, 4, 3
673134	5, 6, 3, 6
673135	5, 3, 4, 5
673193	6, 6, 6, 6
673203	4, 3, 4, 4
673204	2, 3, 2, 2
673224	5, 5, 5, 5
673225	1, 2, 2, 2
673226	1, 1, 1, 1
673228	2, 2, 2, 2
673229	6, 6, 6, 6
673275	1, 1, 1, 1
673276	3, 3, 3, 3
673280	1, 1, 1, 1

Исследование 4 с cEt олигонуклеотидами

Олигонуклеотиды, протестированные в данном исследовании, представлены в Таблице ниже. FOB баллы даются ниже.

Таблица 70

Антисмысловые олигонуклеотиды, нацеленные на SEQ ID №: 2

ISIS №	Сайт инициации SEQ ID №: 2
673128	1437
673130	1439
673281	1440
673282	1441
673283	1442
673284	1443
673285	1444
673323	1512
673331	1520
673332	1521
673374	1368
673375	1369
673377	1371
673378	1372
673379	1373
673430	1439
673431	1440
673432	1441
673434	1443

Таблица 71

FOB баллы в линии C57/Bl6 мышей

	3 ч.
PBS	0, 0, 0, 0
673128	0, 0, 0, 0
673130	0, 0, 0, 0
673281	7, 7, 7, 7
673282	7, 7, 7, 7
673283	5, 6, 6, 7
673284	5, 0, 0, 0
673285	3, 3, 3, 3
673323	7, 7, 7, 7
673331	7, 7, 7, 7
673332	7, 7, 7, 7
673374	7, 7, 7, 7
673375	2, 3, 2, 3
673377	0, 0, 0, 0
673378	1, 1, 1, 1
673379	4, 6, 6, 7
673430	7, 7, 7, 7
673431	7, 7, 7, 7
673432	7, 6, 6, 7
673434	7, 7, 7, 7

Исследование 1 с MOE олигонуклеотидами

Олигонуклеотиды, протестированные в данном исследовании, представлены в Таблице ниже. FOB баллы даются ниже.

Таблица 72

Антисмысловые олигонуклеотиды, нацеленные на SEQ ID №: 2

ISIS №	Сайт инициации SEQ ID №: 2
619253	1406
619293	1446
619322	1481
619352	1519
619353	1520
619410	7840
619414	8033
619420	7990
619421	28251
619422	3452
619423	13642
653222	1553
653223	5325
655016	1458
655017	1459

Таблица 73

FOB баллы в линии C57/Bl6 мышей

	3 ч.
PBS	0,0,0,0
619253	3,3,7,7
619293	6,4,2,4
619322	2,2,2,4
619352	0,0,7,0
619353	6,4,7,6
619410	7,3,3,3
619414	6,6,6,6
619420	7,7,7,7
619421	1,1,1,1
619422	5,5,5,5
619423	6,6,6,6
653222	3,3,3,3
653223	1,1,7,1
655016	5,5,3,3
655017	0,0,0,0

Исследование 2 с MOE олигонуклеотидами

Олигонуклеотиды, протестированные в данном исследовании, представлены в Таблице ниже. FOB баллы даются ниже.

Таблица 74

Антисмысловые олигонуклеотиды, нацеленные на SEQ ID №: 2

ISIS №	Сайт инициации SEQ ID №: 2
619173	1326
619174	1327
619178	1331
619179	1332
619180	1333
619181	1334
619182	1335
619185	1338
619186	1339
619187	1340
619191	1344
619201	1354
619202	1355
619203	1356
619216	1369
619217	1370

Таблица 75

FOB баллы в линии C57/Bl6 мышей

	3 ч.
PBS	0,0,0,0
619173	7,7,7,7
619174	7,7,7,7
619178	7,7,7,7
619179	7,7,7,7
619180	7,7,7,7
619181	7,7,7,7
619182	7,7,7,7
619185	7,6,6,7
619186	6,6,6,7
619187	5,7,5,7
619191	5,5,3,5
619201	3,3,3,1
619202	6,6,6,6
619203	5,1,5,5
619216	4,4,4,4
619217	2,2,2,2

Исследование 3 с MOE олигонуклеотидами

Олигонуклеотиды, протестированные в данном исследовании, представлены в Таблице ниже. FOB баллы даются ниже.

Таблица 76

Антисмысловые олигонуклеотиды, нацеленные на SEQ ID №: 2

ISIS №	Сайт инициации SEQ ID №: 2
619218	1371
619245	1398
619246	1399
619247	1400
619251	1404
619252	1405
619259	1412
619260	1413
619276	1429
619278	1431
619280	1433
619284	1437
619292	1445
619297	1450
619298	1451
619307	1466

Таблица 77

FOB баллы в линии C57/Bl6 мышей

	3 ч.
PBS	0,0,0,0
619218	4,2,7,7
619245	4,4,4,4
619246	4,5,5,4
619247	1,1,1,1
619251	4,7,4,4
619252	6,6,6,0
619259	6,6,4,5
619260	4,4,4,4
619276	3,3,4,4
619278	4,7,2,7
619280	7,7,7,7
619284	0,0,0,0
619292	6,5,5,5
619297	7,4,4,4
619298	0,0,0,0
619307	0,0,0,0

Исследование 4 с MOE олигонуклеотидами

Олигонуклеотиды, протестированные в данном исследовании, представлены в Таблице ниже. FOB баллы даются ниже.

Таблица 78

Антисмысловые олигонуклеотиды, нацеленные на SEQ ID №: 2

ISIS №	Сайт инициации SEQ ID №: 2
619266	1419
619268	1421
619316	1475
619317	1476
619336	1503
619337	1504
619338	1505
619339	1506
619341	1508
619342	1509
619343	1510
619344	1511
619346	1513
619350	1517
619351	1518
619413	8020

Таблица 79

FOB баллы в линии C57/Bl6 мышей

	3 ч.
PBS	0,0,0,0
619266	2,2,2,2
619268	6,6,7,7
619316	5,5,5,7
619317	2,3,3,4
619336	1,1,1,7
619338	0,0,7,7
619339	0,5,7,7
619341	7,7,7,7
619342	6,6,6,6
619343	6,6,6,6
619344	7,7,7,7
619346	5,5,7,7
619350	6,6,7,7
619351	6,6,7,7
619413	7,6,7,6

Пример 15: Переносимость антисмысловых олигонуклеотидов, нацеленных на C9ORF72 человека, у крыс

Антисмысловые олигонуклеотиды из Примеров приведенных выше были портестированы в стандартной крысиной модели для оценки переносимости олигонуклеотидов. Грызуны были оценены при помощи стандартных FOB анализов и измерения уровней экспрессии GFAP и/или AIF. Группе крыс Спрег-Доули вводили интратекально 2000 мкг или 3000 мкг ISIS олигонуклеотида как указано в Таблицах ниже.

FOB анализ крысы

Через 3 часа, одну неделю, 2 недели, 4 недели, 6 недели, и 8 недель после инъекции движение разных частей тела было оценено для каждой крысы. 7 частями тела были (1) крысиный хвост; (2) крысиная задняя поза; (3) задние конечности крысы; (4) задние лапы крысы; (5) передние лапы крысы; (6) передняя поза крысы; и (7) голова крысы. Для каждой из 7 различных частей тела, каждой крысе была дана оценка 0, если часть тела движется или I, если часть тела была парализована. После, каждую из 7 частей тела оценивали, баллы суммировались для каждой крысы, а затем усреднялись для каждой группы. Крысы, получившие физраствор, как правило, получают 0 баллов.

Исследование 1 с 5-10-5 MOE олигонуклеотидами при 3000 мкг

В олигонуклеотидов, протестированные в данном исследовании, представлены в Таблице ниже. FOB баллы даются ниже.

Таблица 80

Антисмысловые олигонуклеотиды, нацеленные на SEQ ID №: 2

ISIS №	Сайт инициации SEQ ID №: 2
619185	1338
619186	1339
619187	1340
619191	1344
619201	1354
619203	1356
619217	1370
619218	1371
619251	1404
619252	1405
619259	1412
619266	1419
619268	1421
619278	1431
619284	1437
619346	1513
619350	1517
619351	1518

Таблица 81

FOB баллы у Спрег-Даули крыс

	3 ч.
PBS	0,0,0
619185	7,7,6
619186	0,6,6
619187	7,0,6
619191	6,0,0
619201	1,4,4
619203	5,1,5
619217	4,4,4
619218	4,2,4
619251	6,6,6
619252	6,6,6
619259	0,6,6
619266	4,4,3
619268	6,6,6
619278	6,6,6
619284	1
619346	0,0,6
619350	4,0,3
619351	3,3,3

Исследование 2 с 5-10-5 MOE олигонуклеотидами при 3000 мкг

Олигонуклеотиды, протестированные в данном исследовании, представлены в Таблице ниже. FOB баллы даются ниже.

Таблица 82

Антисмысловые олигонуклеотиды, нацеленные на SEQ ID №: 2

ISIS №	Сайт инициации SEQ ID №: 2
619176	1329
619183	1336
619253	1406
619260	1413
619276	1429
619292	1445
619293	1446
619307	1466
619317	1476
619338	1505
619339	1506
619342	1509

Таблица 83

FOB баллы у Спрег-Даули крыс

	3 ч.
PBS	0,1,1
619176	7,7,6
619183	6,6,6
619253	7,6,6
619260	6,5,5
619276	4,5,5
619292	6,6,0
619293	Н.О.
619307	Н.О.
619317	6,6,7
619338	7,7,7
619339	7,6,3
619342	6,6,6

Исследование 3 с 5-8-5 MOE олигонуклеотидами при 3000 мкг

Олигонуклеотиды, протестированные в данном исследовании, представлены в Таблице ниже. FOB баллы даются ниже.

Таблица 84

Антисмысловые олигонуклеотиды, нацеленные на SEQ ID №: 2

ISIS №	Сайт инициации SEQ ID №: 2
672595	1340
672599	1344
672602	1347
672624	1372
672636	1399
672637	1400
672640	1403
672642	1405
672651	1414
672652	1415

Таблица 85

FOB баллы у Спрег-Даули крыс

	3 ч.
PBS	0, 0, 0, 0
672595	4, 0, 3, 0, 4, 4, 4
672599	3, 0, 3, 0, 1, 3
672602	3, 3, 1, 0, 0, 3
672624	3, 0, 0, 7, 3, 3, 3
672636	5, 5, 5, 5
672637	1, 1, 2, 1
672640	6, 6, 5, 1, 6, 0
672642	6, 7, 0, 7, 6, 6
672651	6, 1, 1, 6, 3, 2, 3
672652	6, 1, 1, 5, 4, 4

Исследование 4 с 5-8-5 MOE олигонуклеотидами при 3000 мкг

Олигонуклеотиды, протестированные в данном исследовании, представлены в Таблице ниже. FOB баллы даются ниже.

Таблица 86

Антисмысловые олигонуклеотиды, нацеленные на SEQ ID №: 2

ISIS №	Сайт инициации SEQ ID №: 2
672664	1427
672665	1428
672670	1433
672671	1434
672675	1438
672676	1439
672678	1441
672679	1442
672681	1444
672683	1446
672693	1464
672697	1468
672699	1470
672700	1471
672723	1512
672730	1519

Таблица 87

FOB баллы у Спрег-Даули крыс

ISIS №	3 ч.
PBS	1, 1, 1, 0
672664	6, 6, 6, 5
672665	4, 0, 4, 0, 4, 1
672670	4, 2, 4, 4
672671	4, 0, 0, 2, 5, 3
672675	3, 3, 0, 2, 1, 1
672676	1, 5, 0, 1, 1, 4
672678	0, 6, 6, 4, 6, 6
672679	3, 0, 0, 2, 3, 4
672681	1, 2, 2, 2
672683	0, 2, 5, 5, 0, 4
672693	Н.О.
672697	6, 6, 6, 6
672699	0, 0, 3, 4, 4, 1
672700	4, 7, 4, 4
672723	4, 4, 4, 4
672730	2, 2, 3, 3

Исследование 5 с 5-10-5 MOE олигонуклеотидами при 3000 мкг

Олигонуклеотиды, протестированные в данном исследовании, представлены в Таблице ниже. FOB баллы приведены ниже и указывают на то, что несколько олигонуклеотидов были переносимы в этой модели.

Таблица 88

Антисмысловые олигонуклеотиды, нацеленные на SEQ ID №: 2

ISIS №	Сайт инициации SEQ ID №: 2
619411	8004
619412	8012
627833	8001
655153	7916
655173	7992
655178	8014
655179	8016
655202	8098
655231	8183
655232	8186
655233	8189
655417	14089
655420	14331
671081	8110
671082	8140
671083	8230
671084	14316
672561	мРНК

Таблица 89

FOB баллы у Спрег-Даули крыс

	3 ч.
PBS	0,0,0,0
619411	6,6,6,6
619412	4,6,6,0
627833	6,6,6,1
655153	6,6,6,1
655173	6,6,6,0
655178	5,5,6,6
655179	6,6,6,6
655202	6,0,6,6
655231	4,4,4,4
655232	0,0,0,0
655233	6,6,6,6
655417	1,6,6,7
655420	5,7,5,5
671081	5,5,5,5
671082	5,6,5,7
671083	7,6,7,6
671084	6,0,4,3
672561	4,4,4,1

Исследование 6 с 5-8-5 MOE олигонуклеотидами при 2000 мкг

Олигонуклеотиды, протестированные в данном исследовании, представлены в Таблице ниже. FOB баллы приведены ниже и указывают на то, что несколько олигонуклеотидов были переносимы в этой модели.

Таблица 90

Антисмысловые олигонуклеотиды, нацеленные на SEQ ID №: 2

ISIS №	Сайт инициации SEQ ID №: 2
687978	14315
688022	7918
688077	7992
688088	8003
688089	8004
688099	8014
688100	8015

Таблица 91

FOB баллы у Спрег-Даули крыс

	3 ч.
PBS	0, 0, 0, 0
687978	3, 3, 3, 3
688022	3, 3, 3, 3
688077	0, 3, 1, 3, 3, 3
688088	3, 0, 3, 3, 3
688089	1, 3, 3, 3, 3
688099	3, 4, 0, 3, 3
688100	0, 3, 4, 4

Исследование 7 с 5-8-5 м 5-10-5 MOE олигонуклеотидами при 2000 мкг

Олигонуклеотиды, протестированные в данном исследовании, представлены в Таблице ниже. FOB баллы приведены ниже и указывают на то, что несколько олигонуклеотидов были переносимы в этой модели.

Таблица 92

Антисмысловые олигонуклеотиды, нацеленные на SEQ ID №: 2

ISIS №	Сайт инициации SEQ ID №: 2
688101	8016
688348	7993
688356	8015
688380	8184
688382	8187
688400	14090
688407	14304
688415	14312
688416	14313
688417	14314

Таблица 93

FOB баллы у Спрег-Даули крыс

	3 ч.
PBS	0, 0, 0, 0
688101	3, 2, 2, 2
688348	2, 1, 2, 2
688356	3, 3, 3, 3
688380	0, 0, 1, 0
688382	2, 2, 2, 2
688400	0, 3, 3, 3
688407	2, 2, 2, 2
688415	3, 0, 3, 3
688416	3, 3, 3, 3
688417	4, 4, 3, 3

Пример 16: Ранняя переносимость олигонуклеотидов от WO 2014/062691

Олигонуклеотиды, описанные в WO 2014/062691 были протестированы в исследовании на ранней переносимости мышей. Протестированные олигонуклеотиды включают ISIS 576816, ISIS 576974, ISIS 577061, ISIS 577065, и ISIS 577083, которые представляют собой 5-10-5 MOE гэпмеры с полным тиофосфатным остовом и каждый цитозин является 5-метилцитозином. Последовательности приведены в Таблице ниже. Мыши были разделены на группы по 3 или 4 мыши. Каждой мыши в каждой группе вводили одну дозу ICV 700 мкг олигонуклеотидов из таблицы ниже. Через 3 часа после инъекции, каждая мышь была оценена по 7 различным критериям. Эти 7 критериев представляют собой: (1) мышь была оживленной, бодрой, и отзывчивой; (2) мышь была в положении стоя или сгорбленная при отсутствии стимулов; (3) мышь показывает любое движение при отсутствии стимулов; (4) мыши демонстрировали движение вперед после того, как они были подняты; (5) мыши демонстрировали любое движение после того, как они были подняты; (6) мышь ответила на тест сдавливания хвоста; (7) ровное дыхание. Для

каждого из 7 различных критериев, каждой мыши была дана оценка 0, если она удовлетворяет критериям или 1, если это не так. После того как все 7 критериев были оценены, оценки суммировались для каждой мыши, а затем усреднялись для каждой группы. Например, если мышь была оживленной, бодрой, и отзывчивой через 3 часа после дозы ICV, и удовлетворяла всем другим критериям, она получит суммарную оценку 0. Если другая мышь не была оживленной, бодрой, и отзывчивой через 3 часа после дозы, но удовлетворяла всем другим критериям, она получит суммарную оценку 1. Обработанные физраствором мыши, как правило, получают 0 баллов. Результаты представлены в виде среднего балла по каждой группе лечения в Таблице ниже. Эти результаты демонстрируют, что ISIS 576816, ISIS 576974, ISIS 577061, ISIS 577065, и ISIS 577083 плохо переносились.

Таблица 94

Антисмысловые олигонуклеотиды от WO 2014/062691

ISIS №	Последовательность	SEQ ID №
576816	GCCTTACTCTAGGACCAAGA	20
576974	GGGACACTACAAGGTAGTAT	401
577061	TACAGGCTGCGGTTGTTTCC	97
577065	CCCGGCCCCTAGCGCGCGAC	98
577083	GGTAACTTCAAACTCTTGGG	382

Таблица 95

FOB оценка у мышей

	3 ч.	5 ч.
576816	7,7,7	7,7,7
576974	6,5,6	7,5,7
577061	7,7,7	7,7,7
577065	6,6,6	7,7,7
577083	7,7,7	7,7,7

Гэпмеры из исследований описаных выше, включая соединения ISIS 576816, ISIS 576974, ISIS 577061, ISIS 577065, и ISIS 577083 которые были ранее раскрыты в WO 2014/062691, были протестированы на переносимость в Спрег-Даули крысах. Крысам вводили интратекально 3 мг одной дозы ISIS олигонуклеотида. В контрольной группе крыс вводили интратекально PBS. Ранняя переносимость оценивается через 3 часа после введения дозы с помощью батареи стандартных тестов (FOB). Эта оценка используется для оценки ранней переносимости соединения с более низкими баллами обозначающее лучше переносимые соединения. Контрольные животные обычно имеют балл '0' или '1'. Через 3 часа после инъекции, за крысами наблюдали, помещая каждую крысу наверх клетки, и оценивали определенные функции, назначая баллы '0' или '1' в зависимости от того, демонстрирует ли крыса нормальные функции в интересующей области (0) или нет (1) для каждой функции, и затем добавляя общий балл. Семь областей оцениваются, в том числе хвост, задние лапы, задние конечности, задний конец, передняя поза, передние лапы и голова.

Плохая ранняя переносимость у мышей, как правило, предсказывает плохую раннюю переносимость у крыс. Например, ISIS 619185 (см. Пример 14 выше) имела оценку ранней переносимость 7, 6, 6, 6 (4 животных) у мышей, и оценку ранней переносимости 7, 7, 6 (3 животных) у крыс (см. Пример 15 выше). ISIS 619342 (см. Пример 14 выше)

имела оценку ранней переносимости 6, 6, 6, 6 (4 животных) у мышей, и оценку ранней переносимости 6, 6, 6 (3 животных) у крыс (см. Пример 15 выше). Оба соединения признаны имеющими плохую раннюю переносимость. Таким образом, ожидается, что соединения ISIS 576816, ISIS 576974, ISIS 577061, ISIS 577065, и ISIS 577083, которые ранее были раскрыты в WO 2014/062691, покажут так же высокие баллы FOB у крыс, как было у мышей.

Перечень последовательностей

<110> АЙСИС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК.

<120> КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ МОДУЛЯЦИИ ЭКСПРЕССИИ C9ORF72

<130> BIOL0235WO

<160> 1548

<170> PatentIn версии 3.5

<210> 1

<211> 3339

<212> ДНК

<213> Homo sapiens

<400> 1

acgtaaccta cggtgtcccg ctaggaaaga gaggtgcgtc aaacagcgac aagttccgcc 60
cacgtaaaag atgacgcttg gtgtgtcagc cgtccctgct gcccggttgc ttctcttttg 120
ggggcggggt ctagcaagag caggtgtggg tttaggagat atctccggag catttggata 180
atgtgacagt tggaatgcag tgatgtcgac tctttgccca ccgccatctc cagctgttgc 240
caagacagag attgctttaa gtggcaaatc acctttatta gcagctactt ttgcttactg 300
ggacaatatt cttggtccta gagtaaggca catttgggct ccaaagacag aacaggtact 360
tctcagtgat ggagaaataa cttttcttgc caaccacact ctaaatggag aaatccttcg 420
aaatgcagag agtggtgcta tagatgtaaa gttttttgtc ttgtctgaaa agggagtgat 480
tattgtttca ttaatctttg atggaaactg gaatggggat cgcagcacat atggactatc 540
aattatactt ccacagacag aacttagttt ctacctccca cttcatagag tgtgtgttga 600
tagattaaca catataatcc ggaaaggaag aatatggatg cataaggaaa gacaagaaaa 660
tgtccagaag attatcttag aaggcacaga gagaatggaa gatcagggtc agagtattat 720
tccaatgctt actggagaag tgattcctgt aatggaactg ctttcatcta tgaaatcaca 780
cagtgttcct gaagaaatag atatagctga tacagtactc aatgatgatg atattggtga 840
cagctgtcat gaaggctttc ttctcaatgc catcagctca cacttgcaaa cctgtggctg 900
ttccgttgta gtaggtagca gtgcagagaa agtaaataag atagtcagaa cattatgcct 960
ttttctgact ccagcagaga gaaaatgctc caggttatgt gaagcagaat catcatttaa 1020
atatgagtca gggctctttg tacaaggcct gctaaaggat tcaactggaa gctttgtgct 1080
gcctttccgg caagtcatgt atgctccata tcccaccaca cacatagatg tggatgtcaa 1140
tactgtgaag cagatgccac cctgtcatga acatatttat aatcagcgta gatacatgag 1200
atccgagctg acagccttct ggagagccac ttcagaagaa gacatggctc aggatacgat 1260
catctacact gacgaaagct ttactcctga tttgaatatt tttcaagatg tcttacacag 1320
agacactcta gtgaaagcct tcctggatca ggtctttcag ctgaaacctg gcttatctct 1380
cagaagtact ttccttgcac agtttctact tgtccttcac agaaaagcct tgacactaat 1440
aaaatatata gaagacgata cgcagaaggg aaaaaagccc tttaaatctc ttcggaacct 1500
gaagatagac cttgatttaa cagcagaggg cgatcttaac ataataatgg ctctggctga 1560
gaaaattaaa ccaggcctac actcttttat ctttggaaga cctttctaca ctagtgtgca 1620
agaacgagat gttctaatga ctttttaaat gtgtaactta ataagcctat tccatcacaa 1680
tcatgatcgc tggtaaagta gctcagtggt gtggggaaac gttcccctgg atcatactcc 1740
agaattctgc tctcagcaat tgcagttaag taagttacac tacagttctc acaagagcct 1800
gtgaggggat gtcaggtgca tcattacatt gggtgtctct tttcctagat ttatgctttt 1860

gggatacaga cctatgttta caatataata aatattattg ctatctttta aagatataat 1920
aataggatgt aaacttgacc acaactactg ttttttgaa atacatgatt catggtttac 1980
atgtgtcaag gtgaaatctg agttggcttt tacagatagt tgactttcta tcttttggca 2040
ttctttggtg tgtagaatta ctgtaatact tctgcaatca actgaaaact agagccttta 2100
aatgatttca attccacaga aagaaagtga gcttgaacat aggatgagct ttagaaagaa 2160
aattgatcaa gcagatgttt aattggaatt gattattaga tcctactttg tggatttagt 2220
ccctgggatt cagtctgtag aaatgtctaa tagttctcta tagtccttgt tcctggtgaa 2280
ccacagttag ggtgttttgt ttatttttatt gttcttgcta ttgttgatat tctatgtagt 2340
tgagctctgt aaaaggaaat tgtattttat gttttagtaa ttgttgccaa ctttttaaat 2400
taattttcat tatttttgag ccaaattgaa atgtgcacct cctgtgcctt ttttctcctt 2460
agaaaatcta attacttgga acaagttcag atttcactgg tcagtcattt tcatcttgtt 2520
ttcttcttgc taagtcttac catgtacctg ctttggcaat cattgcaact ctgagattat 2580
aaaatgcctt agagaatata ctaactaata agatcttttt ttcagaaaca gaaaatagtt 2640
ccttgagtac ttccttcttg catttctgcc tatgtttttg aagttgttgc tgtttgcctg 2700
caataggcta taaggaatag caggagaaat tttactgaag tgctgttttc ctaggtgcta 2760
ctttggcaga gctaagttat cttttgtttt cttaatgcgt ttggaccatt ttgctggcta 2820
taaaataact gattaatata attctaacac aatgttgaca ttgtagttac acaaacacaa 2880
ataaatattt tatttaaaat tctggaagta atataaaagg gaaaatatat ttataagaaa 2940
gggataaagg taatagagcc cttctgcccc ccacccacca aatttacaca acaaaatgac 3000
atgttcgaat gtgaaaggtc ataatagctt tcccatcatg aatcagaaag atgtggacag 3060
cttgatgttt tagacaacca ctgaactaga tgactgttgt actgtagctc agtcatttaa 3120
aaaatatata aatactacct tgtagtgtcc catactgtgt tttttacatg gtagattctt 3180
atttaagtgc taactggtta ttttctttgg ctggtttatt gtactgttat acagaatgta 3240
agttgtacag tgaaataagt tattaaagca tgtgtaaaca ttgttatata tcttttctcc 3300
taaatggaga attttgaata aaatatattt gaaattttg 3339

<210> 2
<211> 30001
<212> ДНК
<213> Homo sapiens
<400> 2

caaagaaaag ggggaggttt tgttaaaaaa gagaaatgtt acatagtgct ctttgagaaa 60
attcattggc actattaagg atctgaggag ctggtgagtt tcaactggtg agtgatggtg 120
gtagataaaa ttagagctgc agcaggtcat tttagcaact attagataaa actggtctca 180
ggtcacaacg ggcagttgca gcagctggac ttggagagaa ttacactgtg ggagcagtgt 240
catttgtcct aagtgctttt ctacccccta cccccactat tttagttggg tataaaaaga 300
atgacccaat ttgtatgatc aactttcaca aagcatagaa cagtaggaaa agggtctgtt 360
tctgcagaag gtgtagacgt tgagagccat tttgtgtatt tattcctccc tttcttcctc 420
ggtgaatgat taaaacgttc tgtgtgattt ttagtgatga aaaagattaa atgctactca 480
ctgtagtaag tgccatctca cacttgcaga tcaaaaggca cacagtttaa aaaacctttg 540
ttttttttaca catctgagtg gtgtaaatgc tactcatctg tagtaagtgg aatctataca 600
cctgcagacc aaaagacgca aggtttcaaa aatctttgtg ttttttacac atcaaacaga 660
atggtacgtt tttcaaaagt taaaaaaaaa caactcatcc acatattgca actagcaaaa 720
atgacattcc ccagtgtgaa aatcatgctt gagagaattc ttacatgtaa aggcaaaatt 780
gcgatgactt tgcaggggac cgtgggattc ccgcccgcag tgccggagct gtcccctacc 840
agggtttgca gtggagtttt gaatgcactt aacagtgtct tacggtaaaa acaaaatttc 900
atccaccaat tatgtgttga gcgcccactg cctaccaagc acaaacaaaa ccattcaaaa 960
ccacgaaatc gtcttcactt tctccagatc cagcagcctc ccctattaag gttcgcacac 1020
gctattgcgc caacgctcct ccagagcggg tcttaagata aaagaacagg acaagttgcc 1080

ccgccccatt tcgctagcct cgtgagaaaa cgtcatcgca catagaaaac agacagacgt 1140
aacctacggt gtcccgctag gaaagagagg tgcgtcaaac agcgacaagt tccgcccacg 1200
taaaagatga cgcttggtgt gtcagccgtc cctgctgccc ggttgcttct cttttggggg 1260
cggggtctag caagagcagg tgtgggttta ggaggtgtgt gtttttgttt ttcccaccct 1320
ctctccccac tacttgctct cacagtactc gctgagggtg aacaagaaaa gacctgataa 1380
agattaacca gaagaaaaca aggagggaaa caaccgcagc ctgtagcaag ctctggaact 1440
caggagtcgc gcgctagggg ccggggccgg ggccggggcg tggtcggggc gggcccgggg 1500
gcgggcccgg ggcggggctg cggttgcggt gcctgcgccc gcggcggcgg aggcgcaggc 1560
ggtggcgagt gggtgagtga ggaggcggca tcctggcggg tggctgtttg gggttcggct 1620
gccgggaaga ggcgcgggta gaagcggggg ctctcctcag agctcgacgc atttttactt 1680
tccctctcat ttctctgacc gaagctgggt gtcgggcttt cgcctctagc gactggtgga 1740
attgcctgca tccgggcccc gggcttcccg gcggcggcgg cggcggcggc ggcgcaggga 1800
caagggatgg ggatctggcc tcttccttgc tttcccgccc tcagtacccg agctgtctcc 1860
ttcccgggga cccgctggga gcgctgccgc tgcgggctcg agaaaaggga gcctcgggta 1920
ctgagaggcc tcgcctgggg gaaggccgga gggtgggcgg cgcgcggctt ctgcggacca 1980
agtcggggtt cgctaggaac ccgagacggt ccctgccggc gaggagatca tgcgggatga 2040
gatgggggtg tggagacgcc tgcacaattt cagcccaagc ttctagagag tggtgatgac 2100
ttgcatatga gggcagcaat gcaagtcggt gtgctcccca ttctgtggga catgacctgg 2160
ttgcttcaca gctccgagat gacacagact tgcttaaagg aagtgactat tgtgacttgg 2220
gcatcacttg actgatggta atcagttgtc taaagaagtg cacagattac atgtccgtgt 2280
gctcattggg tctatctggc cgcgttgaac accaccaggc tttgtattca gaaacaggag 2340
ggaggtcctg cactttccca ggaggggtgg ccctttcaga tgcaatcgag attgttaggc 2400
tctgggagag tagttgcctg gttgtggcag ttggtaaatt tctattcaaa cagttgccat 2460
gcaccagttg ttcacaacaa gggtacgtaa tctgtctggc attacttcta cttttgtaca 2520
aaggatcaaa aaaaaaaaag atactgttaa gatatgattt ttctcagact ttgggaaact 2580
tttaacataa tctgtgaata tcacagaaac aagactatca tataggggat attaataacc 2640
tggagtcaga atacttgaaa tacggtgtca tttgacacgg gcattgttgt caccacctct 2700
gccaaggcct gccactttag gaaaaccctg aatcagttgg aaactgctac atgctgatag 2760
tacatctgaa acaagaacga gagtaattac cacattccag attgttcact aagccagcat 2820
ttacctgctc caggaaaaaa ttacaagcac cttatgaagt tgataaaata ttttgtttgg 2880
ctatgttggc actccacaat ttgctttcag agaaacaaag taaaccaagg aggacttctg 2940
tttttcaagt ctgccctcgg gttctattct acgttaatta gatagttccc aggaggacta 3000
ggttagccta cctattgtct gagaaacttg gaactgtgag aaatggccag atagtgatat 3060
gaacttcacc ttccagtctt ccctgatgtt gaagattgag aaagtgttgt gaactttctg 3120
gtactgtaaa cagttcactg tccttgaagt ggtcctgggc agctcctgtt gtggaaagtg 3180
gacggtttag gatcctgctt ctctttgggc tgggagaaaa taaacagcat ggttacaagt 3240
attgagagcc aggttggaga aggtggctta cacctgtaat gccagagctt tgggaggcgg 3300
aggcaagagg atcacttgaa gccaggagtt caagctcaac ctgggcaacg tagaccctgt 3360
ctctacaaaa aattaaaaac ttagccgggc gtggtgatgt gcacctgtag tcctagctac 3420
ttgggaggct gaggcaggag ggtcatttga gcccaagagt ttgaagttac cgagagctat 3480
gatcctgcca gtgcattcca gcctggatga caaaacgaga ccctgtctct aaaaaacaag 3540
aagtgagggc tttatgattg tagaattttc actacaatag cagtggacca accacctttc 3600
taaataccaa tcagggaaga gatggttgat tttttaacag acgtttaaag aaaaagcaaa 3660
acctcaaact tagcactcta ctaacagttt tagcagatgt taattaatgt aatcatgtct 3720
gcatgtatgg gattatttcc agaaagtgta ttgggaaacc tctcatgaac cctgtgagca 3780
agccaccgtc tcactcaatt tgaatcttgg cttccctcaa aagactggct aatgtttggt 3840
aactctctgg agtagacagc actacatgta cgtaagatag gtacataaac aactattggt 3900
tttgagctga ttttttttcag ctgcatttgc atgtatggat ttttctcacc aaagacgatg 3960

acttcaagta ttagtaaaat aattgtacag ctctcctgat tatacttctc tgtgacattt 4020
catttcccag gctatttctt ttggtaggat ttaaaactaa gcaattcagt atgatctttg 4080
tccttcattt tctttcttat tctttttgtt tgtttgtttg tttgtttttt tcttgaggca 4140
gagtctctct ctgtcgccca ggctggagtg cagtggcgcc atctcagctc attgcaacct 4200
ctgccacctc cgggttcaag agattctcct gcctcagcct cccgagtagc tgggattaca 4260
ggtgtccacc accacacccg gctaattttt tgtatttta gtagaggtgg ggtttcacca 4320
tgttggccag gctggtcttg agctcctgac ctcaggtgat ccacctgcct cggcctacca 4380
aagagctggg ataacaggtg tgacccacca tgcccggccc atttttttt tcttattctg 4440
ttaggagtga gagtgtaact agcagtataa tagttcaatt ttcacaacgt ggtaaaagtt 4500
tccctataat tcaatcagat tttgctccag ggttcagttc tgttttagga aatactttta 4560
ttttcagttt aatgatgaaa tattagagtt gtaatattgc ctttatgatt atccaccttt 4620
ttaacctaaa agaatgaaag aaaaatatgt ttgcaatata attttatggt tgtatgttaa 4680
cttaattcat tatgttggcc tccagtttgc tgttgttagt tatgacagca gtagtgtcat 4740
taccatttca attcagatta cattcctata tttgatcatt gtaaactgac tgcttacatt 4800
gtattaaaaa cagtggatat tttaaagaag ctgtacggct tatatctagt gctgtctctt 4860
aagactatta aattgataca acatatttaa aagtaaatat tacctaaatg aatttttgaa 4920
attacaaata cacgtgttaa aactgtcgtt gtgttcaacc atttctgtac atacttagag 4980
ttaactgttt tgccaggctc tgtatgccta ctcataatat gataaaagca ctcatctaat 5040
gctctgtaaa tagaagtcag tgctttccat cagactgaac tctcttgaca agatgtggat 5100
gaaattcttt aagtaaaatt gtttactttg tcatacattt acagatcaaa tgttagctcc 5160
caaagcaatc atatggcaaa gataggtata tcatagtttg cctattagct gctttgtatt 5220
gctattatta taaatagact tcacagtttt agacttgctt aggtgaaatt gcaattcttt 5280
ttactttcag tcttagataa caagtcttca attatagtac aatcacacat tgcttaggaa 5340
tgcatcatta ggcgattttg tcattatgca aacatcatag agtgtactta cacaaaccta 5400
gatagtatag cctttatgta cctaggccgt atggtatagt ctgttgctcc taggccacaa 5460
acctgtacaa ctgttactgt actgaatact atagacagtt gtaacacagt ggtaaatatt 5520
tatctaaata tatgcaaaca gagaaaaggt acagtaaaag tatggtataa aagataatgg 5580
tatacctgtg taggccactt accacgaatg gagcttgcag gactagaagt tgctctgggt 5640
gagtcagtga gtgagtggtg aattaatgtg aaggcctaga acactgtaca ccactgtaga 5700
ctataaacac agtacgctga agctacacca aatttatctt aacagttttt cttcaataaa 5760
aaattataac tttttaactt tgtaaacttt ttaatttttt aacttttaaa atacttagct 5820
tgaaacacaa atacattgta tagctataca aaaatatttt ttctttgtat ccttattcta 5880
gaagcttttt tctattttct attttaaatt tttttttta cttgttagtc gtttttgtta 5940
aaaactaaaa cacacacact ttcacctagg catagacagg attaggatca tcagtatcac 6000
tcccttccac ctcactgcct tccacctcca catcttgtcc cactggaagg tttttagggg 6060
caataacaca catgtagctg tcacctatga taacagtgct ttctgttgaa tacctcctga 6120
aggacttgcc tgaggctgtt ttacatttaa cttaaaaaaa aaaaaagtag aaggagtgca 6180
ctctaaaata acaataaaag gcatagtata gtgaatacat aaaccagcaa tgtagtagtt 6240
tattatcaag tgttgtacac tgtaataatt gtatgtgcta tactttaaat aacttgcaaa 6300
atagtactaa gaccttatga tggttacagt gtcactaagg caatagcata ttttcaggtc 6360
cattgtaatc taatgggact accatcatat atgcagtcta ccattgactg aaacgttaca 6420
tggcacataa ctgtatttgc aagaatgatt tgttttacat taatatcaca taggatgtac 6480
ctttttagag tggtatgttt atgtggatta agatgtacaa gttgagcaag gggaccaaga 6540
gccctgggtt ctgtcttgga tgtgagcgtt tatgttcttc tcctcatgtc tgttttctca 6600
ttaaattcaa aggcttgaac gggccctatt tagcccttct gttttctacg tgttctaaat 6660
aactaaagct tttaaattct agccatttag tgtagaactc tctttgcagt gatgaaatgc 6720
tgtattggtt tcttggctag catattaaat atttttatct ttgtcttgat acttcaatgt 6780
cgttttaaac atcaggatcg ggcttcagta ttctcataac cagagagttc actgaggata 6840

caggactgtt tgcccatttt ttgttatggc tccagacttg tggtatttcc atgtcttttt 6900
ttttttttt ttttttgacc ttttagcggc tttaaagtat ttctgttgtt aggtgttgta 6960
ttacttttct aagattactt aacaaagcac cacaaactga gtggctttaa acaacagcaa 7020
tttattctct cacaattcta gaagctagaa gtccgaaatc aaagtgttga caggggcatg 7080
atcttcaaga gagaagactc tttccttgcc tcttcctggc ttctggtggt taccagcaat 7140
cctgagtgtt cctttcttgc cttgtagttt caacaatcca gtatctgcct tttgtcttca 7200
catggctgtc taccatttgt ctctgtgtct ccaaatctct ctccttataa acacagcagt 7260
tattggatta ggccccactc taatccagta tgaccccatt ttaacatgat tacacttatt 7320
tctagataag gtcacattca cgtacaccaa gggttaggaa ttgaacatat ctttttgggg 7380
gacacaattc aacccacaag tgtcagtctc tagctgagcc tttcccttcc tgtttttctc 7440
ctttttagtt gctatgggtt aggggccaaa tctccagtca tactagaatt gcacatggac 7500
tggatatttg ggaatactgc gggtctattc tatgagcttt agtatgtaac atttaatatc 7560
agtgtaaaga agccctttt taagttattt ctttgaattt ctaaatgtat gccctgaata 7620
taagtaacaa gttaccatgt cttgtaaaat gatcatatca acaaacattt aatgtgcacc 7680
tactgtgcta gttgaatgtc tttatcctga taggagataa caggattcca catctttgac 7740
ttaagaggac aaaccaaata tgtctaaatc atttggggtt ttgatggata tctttaaatt 7800
gctgaaccta atcattggtt tcatatgtca ttgtttagat atctccggag catttggata 7860
atgtgacagt tggaatgcag tgatgtcgac tctttgccca ccgccatctc cagctgttgc 7920
caagacagag attgctttaa gtggcaaatc acctttatta gcagctactt ttgcttactg 7980
ggacaatatt cttggtccta gagtaaggca catttgggct ccaaagacag aacaggtact 8040
tctcagtgat ggagaaataa cttttcttgc caaccacact ctaaatggag aaatccttcg 8100
aaatgcagag agtggtgcta tagatgtaaa gtttttttgtc ttgtctgaaa agggagtgat 8160
tattgtttca ttaatctttg atggaaactg gaatggggat cgcagcacat atggactatc 8220
aattatactt ccacagacag aacttagttt ctacctccca cttcatagag tgtgtgttga 8280
tagattaaca catataatcc ggaaaggaag aatatggatg cataaggtaa gtgatttttc 8340
agcttattaa tcatgttaac ctatctgttg aaagcttatt ttctggtaca tataaatctt 8400
atttttttaa ttatatgcag tgaacatcaa acaataaatg ttatttattt tgcatttacc 8460
ctattagata caaatacatc tggtctgata cctgtcatct tcatattaac tgtggaaggt 8520
acgaaatggt agctccacat tatagatgaa aagctaaagc ttagacaaat aaagaaactt 8580
ttagaccctg gattcttctt gggagccttt gactctaata ccttttgttt ccctttcatt 8640
gcacaattct gtcttttgct tactactatg tgtaagtata acagttcaaa gtaatagttt 8700
cataagctgt tggtcatgta gcctttggtc tctttaacct ctttgccaag ttcccaggtt 8760
cataaaatga ggaggttgaa tggaatggtt cccaagagaa ttccttttaa tcttacagaa 8820
attattgttt tcctaaatcc tgtagttgaa tatataatgc tatttacatt tcagtatagt 8880
tttgatgtat ctaaagaaca cattgaattc tccttcctgt gttccagttt gatactaacc 8940
tgaaagtcca ttaagcatta ccagttttaa aaggcttttg cccaatagta aggaaaaata 9000
atatctttta aaagaataat tttttactat gtttgcaggc ttacttcctt ttttctcaca 9060
ttatgaaact cttaaaatca ggagaatctt ttaaacaaca tcataatgtt taatttgaaa 9120
agtgcaagtc attcttttcc tttttgaaac tatgcagatg ttacattgac tgttttctgt 9180
gaagttatct ttttttcact gcagaataaa ggttgttttg attttatttt gtattgttta 9240
tgagaacatg catttgttgg gttaatttcc taccctgcc cccatttttt ccctaaagta 9300
gaaagtattt ttcttgtgaa ctaaattact acacaagaac atgtctattg aaaaataagc 9360
aagtatcaaa atgttgtggg ttgtttttttt aaataaattt tctcttgctc aggaaagaca 9420
agaaaatgtc cagaagatta tcttagaagg cacagagaga atggaagatc aggtatatgc 9480
aaattgcata ctgtcaaatg tttttctcac agcatgtatc tgtataaggt tgatggctac 9540
atttgtcaag gccttggaga catacgaata agcctttaat ggagctttta tggaggtgta 9600
cagaataaac tggaggaaga tttccatatc ttaaacccaa agagttaaat cagtaaacaa 9660
aggaaaatag taattgcatc tacaaattaa tatttgctcc ctttttttttt ctgtttgccc 9720

agaataaatt ttggataact tgttcatagt aaaaataaaa aaaattgtct ctgatatgtt 9780
ctttaaggta ctacttctcg aacctttccc tagaagtagc tgtaacagaa ggagagcata 9840
tgtacccctg aggtatctgt ctggggtgta ggcccaggtc cacacaatat ttcttctaag 9900
tcttatgttg tatcgttaag actcatgcaa tttacatttt attccataac tattttagta 9960
ttaaaatttg tcagtgatat ttcttaccct ctcctctagg aaaatgtgcc atgtttatcc 10020
cttggctttg aatgcccctc aggaacagac actaagagtt tgagaagcat ggttacaagg 10080
gtgtggcttc ccctgcggaa actaagtaca gactatttca ctgtaaagca gagaagttct 10140
tttgaaggag aatctccagt gaagaaagag ttcttcactt ttacttccat ttcctcttgt 10200
gggtgaccct caatgctcct tgtaaaactc caatatttta aacatggctg ttttgccttt 10260
ctttgcttct ttttagcatg aatgagacag atgatacttt aaaaaagtaa ttaaaaaaaa 10320
aaacttgtga aaatacatgg ccataataca gaacccaata caatgatctc ctttaccaaa 10380
ttgttatgtt tgtacttttg tagatagctt tccaattcag agacagttat tctgtgtaaa 10440
ggtctgactt aacaagaaaa gatttccctt tacccaaaga atcccagtcc ttatttgctg 10500
gtcaataagc agggtcccca ggaatggggt aactttcagc accctctaac ccactagtta 10560
ttagtagact aattaagtaa acttatcgca agttgaggaa acttagaacc aactaaaatt 10620
ctgcttttac tgggattttg ttttttcaaa ccagaaacct ttacttaagt tgactactat 10680
taatgaattt tggtctctct tttaagtgct cttcttaaaa atgttatctt actgctgaga 10740
agttcaagtt tgggaagtac aaggaggaat agaaacttaa gagattttct tttagagcct 10800
cttctgtatt tagccctgta ggattttttt ttttttttt ttttttggtg ttgttgagct 10860
tcagtgaggc tattcattca cttatactga taatgtctga gatactgtga atgaaatact 10920
atgtatgctt aaacctaaga ggaaatattt tcccaaaatt attcttcccg aaaaggagga 10980
gttgcctttt gattgagttc ttgcaaatct cacaacgact ttattttgaa caatactgtt 11040
tggggatgat gcattagttt gaaacaactt cagttgtagc tgtcatctga taaaattgct 11100
tcacagggaa ggaaatttaa cacggatcta gtcattattc ttgttagatt gaatgtgtga 11160
attgtaattg taaacaggca tgataattat tactttaaaa actaaaaaca gtgaatagtt 11220
agttgtggag gttactaaag gatggttttt ttttaaataa aactttcagc attatgcaaa 11280
tgggcatatg gcttaggata aaacttccag aagtagcatc acatttaaat tctcaagcaa 11340
cttaataata tggggctctg aaaaactggt taaggttact ccaaaaatgg ccctgggtct 11400
gacaaagatt ctaacttaaa gatgcttatg aagactttga gtaaaatcat ttcataaaat 11460
aagtgaggaa aaacaactag tattaaattc atcttaaata atgtatgatt taaaaaatat 11520
gtttagctaa aaatgcatag tcatttgaca atttcattta tatctcaaaa aatttactta 11580
accaagttgg tcacaaaact gatgagactg gtggtggtag tgaataaatg agggaccatc 11640
catatttgag acactttaca tttgtgatgt gttatactga attttcagtt tgattctata 11700
gactacaaat ttcaaaatta caatttcaag atgtaataag tagtaatatc ttgaaatagc 11760
tctaaaggga atttttctgt tttattgatt cttaaaatat atgtgctgat tttgatttgc 11820
atttgggtag attatacttt tatgagtatg gaggttaggt attgattcaa gttttcctta 11880
cctatttggt aaggatttca aagtcttttt gtgcttggtt ttcctcattt ttaaatatga 11940
aatatattga tgacctttaa caaatttttt ttatctcaaa ttttaaagga gatcttttct 12000
aaaagaggca tgatgactta atcattgcat gtaacagtaa acgataaacc aatgattcca 12060
tactctctaa agaataaaag tgagctttag ggccgggcat ggtcagaaat ttgacaccaa 12120
cctggccaac atggcgaaac cccgtctcta ctaaaaatac aaaaatcagc cgggcatggt 12180
ggcggcacct atagtcccag ctacttggga ggatgagaca ggagagtcac ttgaacctgg 12240
gaggagaggt tgcagtgagc tgagatcacg ccattgcact ccagcctgag caatgaaagc 12300
aaaactccat ctcaaaaaaa aaaaaagaaa agaaagaata aaagtgagct ttggattgca 12360
tataaatcct ttagacatgt agtagacttg tttgatactg tgtttgaaca aattacgaag 12420
tattttcatc aaagaatgtt attgtttgat gttattttta ttttttattg cccagcttct 12480
ctcatattac gtgattttct tcacttcatg tcactttatt gtgcagggtc agagtattat 12540
tccaatgctt actggagaag tgattcctgt aatggaactg ctttcatcta tgaaatcaca 12600

cagtgttcct gaagaaatag atgtaagttt aaatgagagc aattatacac tttatgagtt 12660
ttttggggtt atagtattat tatgtatatt attaatattc taattttaat agtaaggact 12720
ttgtcataca tactattcac atacagtatt agccacttta gcaaataagc acacacaaaa 12780
tcctggattt tatggcaaaa cagaggcatt tttgatcagt gatgacaaaa ttaaattcat 12840
tttgtttatt tcattacttt tataattcct aaaagtggga ggatcccagc tcttatagga 12900
gcaattaata tttaatgtag tgtcttttga aacaaaactg tgtgccaaag tagtaaccat 12960
taatggaagt ttacttgtag tcacaaattt agtttcctta atcatttgtt gaggacgttt 13020
tgaatcacac actatgagtg ttaagagata cctttaggaa actattcttg ttgttttctg 13080
attttgtcat ttaggttagt ctcctgattc tgacagctca gaagaggaag ttgttcttgt 13140
aaaaattgtt taacctgctt gaccagcttt cacatttgtt cttctgaagt ttatggtagt 13200
gcacagagat tgtttttttgg ggagtcttga ttctcggaaa tgaaggcagt gtgttatatt 13260
gaatccagac ttccgaaaac ttgtatatta aaagtgttat ttcaacacta tgttacagcc 13320
agactaattt ttttattttt tgatgcattt tagatagctg atacagtact caatgatgat 13380
gatattggtg acagctgtca tgaaggcttt cttctcaagt aagaattttt cttttcataa 13440
aagctggatg aagcagatac catcttatgc tcacctatga caagatttgg aagaaagaaa 13500
ataacagact gtctacttag attgttctag ggacattacg tatttgaact gttgcttaaa 13560
tttgtgttat ttttcactca ttatatttct atatatattt ggtgttattc catttgctat 13620
ttaaagaaac cgagtttcca tcccagacaa gaaatcatgg ccccttgctt gattctggtt 13680
tcttgtttta cttctcatta aagctaacag aatcctttca tattaagttg tactgtagat 13740
gaacttaagt tatttaggcg tagaacaaaa ttattcatat ttatactgat ctttttccat 13800
ccagcagtgg agtttagtac ttaagagttt gtgcccttaa accagactcc ctggattaat 13860
gctgtgtacc cgtgggcaag gtgcctgaat tctctataca cctatttcct catctgtaaa 13920
atggcaataa tagtaatagt acctaatgtg tagggttgtt ataagcattg agtaagataa 13980
ataatataaa gcacttagaa cagtgcctgg aacataaaaa cacttaataa tagctcatag 14040
ctaacatttc ctatttacat ttcttctaga aatagccagt atttgttgag tgcctacatg 14100
ttagttcctt tactagttgc tttacatgta ttatcttata ttctgtttta aagtttcttc 14160
acagttacag attttcatga aattttactt ttaataaaag agaagtaaaa gtataaagta 14220
ttcactttta tgttcacagt cttttccttt aggctcatga tggagtatca gaggcatgag 14280
tgtgtttaac ctaagagcct taatggcttg aatcagaagc actttagtcc tgtatctgtt 14340
cagtgtcagc ctttcataca tcattttaaa tcccatttga ctttaagtaa gtcacttaat 14400
ctctctacat gtcaatttct tcagctataa aatgatggta tttcaataaa taaatacatt 14460
aattaaatga tattatactg actaattggg ctgttttaag gctcaataag aaaatttctg 14520
tgaaaggtct ctagaaaatg taggttccta tacaaataaa agataacatt gtgcttatag 14580
cttcggtgtt tatcatataa agctattctg agttatttga agagctcacc tacttttttt 14640
tgtttttagt ttgttaaatt gttttatagg caatgttttt aatctgtttt ctttaactta 14700
cagtgccatc agctcacact tgcaaacctg tggctgttcc gttgtagtag gtagcagtgc 14760
agagaaagta aataaggtag tttattttat aatctagcaa atgatttgac tctttaagac 14820
tgatgatata tcatggattg tcatttaaat ggtaggttgc aattaaaatg atctagtagt 14880
ataaggaggc aatgtaatct catcaaattg ctaagacacc ttgtggcaac agtgagtttg 14940
aaataaactg agtaagaatc atttatcagt ttattttgat agctcggaaa taccagtgtc 15000
agtagtgtat aaatggtttt gagaatatat taaaatcaga tatataaaaa aaattactct 15060
tctatttccc aatgttatct ttaacaaatc tgaagatagt catgtacttt tggtagtagt 15120
tccaaagaaa tgttatttgt ttattcatct tgatttcatt gtcttcgctt tccttctaaa 15180
tctgtccctt ctagggagct attgggatta agtggtcatt gattattata ctttattcag 15240
taatgtttct gacccttcc ttcagtgcta cttgagttaa ttaaggatta atgaacagtt 15300
acatttccaa gcattagcta ataaactaaa ggattttgca cttttcttca ctgaccatta 15360
gttagaaaga gttcagagat aagtatgtgt atctttcaat ttcagcaaac ctaatttttt 15420
aaaaaaagtt ttacatagga aatatgttgg aaatgatact ttacaaagat attcataatt 15480

tttttttgta atcagctact ttgtatattt acatgagcct taatttatat ttctcatata 15540
accatttatg agagcttagt atacctgtgt cattatattg catctacgaa ctagtgacct 15600
tattccttct gttacctcaa acaggtggct ttccatctgt gatctccaaa gccttaggtt 15660
gcacagagtg actgccgagc tgctttatga agggagaaag gctccatagt tggagtgttt 15720
tttttttttt ttttaaacat ttttcccatc ctccatcctc ttgagggaga atagcttacc 15780
ttttatcttg ttttaatttg agaaagaagt tgccaccact ctaggttgaa aaccactcct 15840
ttaacataat aactgtggat atggtttgaa tttcaagata gttacatgcc tttttatttt 15900
tcctaataga gctgtaggtc aaatattatt agaatcagat ttctaaatcc cacccaatga 15960
cctgcttatt ttaaatcaaa ttcaataatt aattctcttc tttttggagg atctggacat 16020
tctttgatat ttcttacaac gaatttcatg tgtagaccca ctaaacagaa gctataaaag 16080
ttgcatggtc aaataagtct gagaaagtct gcagatgata taattcacct gaagagtcac 16140
agtatgtagc caaatgttaa aggttttgag atgccataca gtaaatttac caagcatttt 16200
ctaaatttat ttgaccacag aatccctatt ttaagcaaca actgttacat cccatggatt 16260
ccaggtgact aaagaatact tatttcttag gatatgtttt attgataata acaattaaaa 16320
tttcagatat ctttcataag caaatcagtg gtctttttac ttcatgtttt aatgctaaaa 16380
tattttcttt tatagatagt cagaacatta tgccttttтc tgactccagc agagagaaaa 16440
tgctccaggt tatgtgaagc agaatcatca tttaaatatg agtcagggct ctttgtacaa 16500
ggcctgctaa aggtatagtt tctagttatc acaagtgaaa ccacttttct aaaatcattt 16560
ttgagactct ttatagacaa atcttaaata ttagcattta atgtatctca tattgacatg 16620
cccagagact gacttccttt acacagttct gcacatagac tatatgtctt atggatttat 16680
agttagtatc atcagtgaaa caccatagaa tacccтttgt gttccaggtg ggtccctgtt 16740
cctacatgtc tagcctcagg acttttttтt ttttaacaca tgcttaaatc aggttgcaca 16800
tcaaaaataa gatcatttct ttttaactaa atagatttga attttattga aaaaaaattt 16860
taaacatctt taagaagctt ataggattta agcaattcct atgtatgtgt actaaaatat 16920
atatatttct atatataata tatattagaa aaaaattgta tttttctttt atttgagtct 16980
actgtcaagg agcaaaacag agaaatgtaa attagcaatt atttataata cttaaaggga 17040
agaaagttgt tcaccttgtt gaatctatta ttgttatttc aattatagtc ccaagacgtg 17100
aagaaatagc tttcctaatg gttatgtgat tgtctcatag tgactacttt cttgaggatg 17160
tagccacggc aaaatgaaat aaaaaaattt aaaaattgtt gcaaatacaa gttatattag 17220
gcttttgtgc attttcaata atgtgctgct atgaactcag aatgatagta tttaaatata 17280
gaaactagtt aaaggaaacg tagtttctat ttgagttata catatctgta aattagaact 17340
tctcctgtta aaggcataat aaagtgctta atacttttgt ttcctcagca ccctctcatt 17400
taattatata attttagttc tgaaagggac ctataccaga tgcctagagg aaatttcaaa 17460
actatgatct aatgaaaaaa tatttaatag ttctccatgc aaatacaaat catatagttt 17520
tccagaaaat acctttgaca ttatacaaag atgattatca cagcattata atagtaaaaa 17580
aatggaaata gcctctttct tctgttctgt tcatagcaca gtgcctcata cgcagtaggt 17640
tattattaca tggtaactgg ctaccccaac tgattaggaa agaagtaaat ttgttttata 17700
aaaatacata ctcattgagg tgcatagaat aattaagaaa ttaaaagaca cttgtaattt 17760
tgaatccagt gaatacccac tgttaatatt tggtatatct ctttctagtc ttttttтccc 17820
ttttgcatgt attttcttta agactcccac ccccactgga tcatctctgc atgttctaat 17880
ctgcttttтt cacagcagat tctaagcctc tttgaatatc aacacaaact tcaacaactt 17940
catctataga tgccaaataa taaattcatt tttatttact taaccacttc ctttggatgc 18000
ttaggtcatt ctgatgtttt gctattgaaa ccaatgctat actgaacact tctgtcacta 18060
aaactttgca cacactcatg aatagcttct taggataaat ttttagagat ggatttgcta 18120
aatcagagac catttttтaa aattaaaaaa caattattca tatcgtttgg catgtaagac 18180
agtaaatttt ccttttattt tgacaggatt caactggaag ctttgtgctg cctttccggc 18240
aagtcatgta tgctccatat cccaccacac acatagatgt ggatgtcaat actgtgaagc 18300
agatgccacc ctgtcatgaa catatttata atcagcgtag atacatgaga tccgagctga 18360

cagccttctg gagagccact tcagaagaag acatggctca ggatacgatc atctacactg 18420
acgaaagctt tactcctgat ttgtacgtaa tgctctgcct gctggtactg tagtcaagca 18480
atatgaaatt gtgtctttta cgaataaaaa caaaacagaa gttgcattta aaaagaaaga 18540
aatattacca gcagaattat gcttgaagaa acatttaatc aagcattttt ttcttaaatg 18600
ttcttctttt tccatacaat tgtgtttacc ctaaaatagg taagattaac ccttaaagta 18660
aatatttaac tatttgttta ataaatatat attgagctcc taggcactgt tctaggtacc 18720
gggcttaata gtggccaacc agacagcccc agccccagcc cctacattgt gtatagtcta 18780
ttatgtaaca gttattgaat ggacttatta acaaaaccaa agaagtaatt ctaagtcttt 18840
tttttcttga catatgaata taaaatacag caaaactgtt aaaatatatt aatggaacat 18900
ttttttactt tgcattttat attgttattc acttcttatt ttttttaaa aaaaaaagcc 18960
tgaacagtaa attcaaaagg aaaagtaatg ataattaatt gttgagcatg gacccaactt 19020
gaaaaaaaaa atgatgatga taaatctata atcctaaaac cctaagtaaa cacttaaaag 19080
atgttctgaa atcaggaaaa gaattatagt atacttttgt gtttctcttt tatcagttga 19140
aaaaaggcac agtagctcat gcctgtaaga acagagcttt gggagtgcaa ggcaggcgga 19200
tcacttgagg ccaggagttc cagaccagcc tgggcaacat agtgaaaccc catctctaca 19260
aaaaataaaa aagaattatt ggaatgtgtt tctgtgtgcc tgtaatccta gctattccga 19320
aagctgaggc aggaggatct tttgagccca ggagtttgag gttacaggga gttatgatgt 19380
gccagtgtac tccagcctgg ggaacaccga gactctgtct tatttaaaaa aaaaaaaaaa 19440
aaaatgcttg caataatgcc tggcacatag aaggtaacag taagtgttaa ctgtaataac 19500
ccaggtctaa gtgtgtaagg caatagaaaa attggggcaa ataagcctga cctatgtatc 19560
tacagaatca gtttgagctt aggtaacaga cctgtggagc accagtaatt acacagtaag 19620
tgttaaccaa aagcatagaa taggaatatc ttgttcaagg gacccccagc cttatacatc 19680
tcaaggtgca gaaagatgac ttaatatagg acccattttt tcctagttct ccagagtttt 19740
tattggttct tgagaaagta gtaggggaat gttttagaaa atgaattggt ccaactgaaa 19800
ttacatgtca gtaagttttt atatattggt aaattttagt agacatgtag aagttttcta 19860
attaatctgt gccttgaaac attttctttt ttcctaaagt gcttagtatt ttttccgttt 19920
tttgattggt tacttgggag ctttttgag gaaatttagt gaactgcaga atgggtttgc 19980
aaccatttgg tatttttgtt ttgtttttta gaggatgtat gtgtatttta acatttctta 20040
atcattttta gccagctatg tttgttttgc tgatttgaca aactacagtt agacagctat 20100
tctcattttg ctgatcatga caaaataata tcctgaattt ttaaattttg catccagctc 20160
taaatttttct aaacataaaa ttgtccaaaa aatagtattt tcagccacta gattgtgtgt 20220
taagtctatt gtcacagagt cattttactt ttaagtatat gtttttacat gttaattatg 20280
tttgttattt ttaattttaa ctttttaaaa taattccagt cactgccaat acatgaaaaa 20340
ttggtcactg gaatttttt tttgactttt attttaggtt catgtgtaca tgtgcaggtg 20400
tgttatacag gtaaattgcg tgtcatgagg gtttggtgta caggtgattt cattacccag 20460
gtaataagca tagtacccaa taggtagttt tttgatcctc acccttctcc caccctcaag 20520
taggccctgg tgttgctgtt tccttctttg tgtccatgta tactcagtgt ttagctccca 20580
cttagaagtg agaacatgcg gtagttggtt ttctgttcct ggattagttc acttaggata 20640
atgacctcta gctccatctg gtttttatgg ctgcatagta ttccatggtg tatatgtatc 20700
acattttctt tatccagtct accattgata ggcatttagg ttgattccct gtctttgtta 20760
tcatgaatag tgctgtgatg aacatacaca tgcatgtgtc tttatggtag aaaaatttgt 20820
attcctttag gtacatatag aataatgggg ttgctagggt gaatggtagt tctattttca 20880
gttatttgag aaatcttcaa actgcttttc ataatagcta aactaattta cagtcccgcc 20940
agcagtgtat aagtgttccc ttttctccac aaccttgcca acatctgtga ttttttgact 21000
ttttaataat agccattcct agagaattga tttgcaattc tctattagtg atattaagca 21060
ttttttcata tgctttttag ctgtctgtat atattcttct gaaaaatttt catgtccttt 21120
gcccagtttg tagtggggtg ggttgttttt tgcttgttaa ttagttttaa gttccttcca 21180
gattctgcat atccctttgt tggatacatg gtttgcagat atttttctcc cattgtgtag 21240

gttgtctttt actctgttga tagtttcttt tgccatgcag gagctcgtta ggtcccattt 21300
gtgtttgttt ttgttgcagt tgcttttggc gtcttcatca taaaatctgt gccagggcct 21360
atgtccagaa tggtatttcc taggttgtct tccagggttt ttacaatttt agattttacg 21420
tttatgtctt taatccatct tgagttgatt tttgtatatg gcacaaggaa ggggtccagt 21480
ttcactccaa ttcctatggc tagcaattat cccagcacca tttattgaat acggagtcct 21540
ttccccattg cttgtttttt gtcaactttg ttgaagatca gatggttgta agtgtgtggc 21600
tttatttctt ggctctctat tctccattgg tctatgtgtc tgtttttata acagtaccct 21660
gctgttcagg ttcctatagc cttttagtat aaaatcggct aatgtgatgc ctccagcttt 21720
gttctttttg cttaggattg ctttggctat ttgggctcct ttttgggtcc atattaattt 21780
taaaacagtt ttttctggtt ttgtgaagga tatcattggt agtttatagg aatagcattg 21840
aatctgtaga ttgctttggg cagtatggcc attttaacaa tattaattct tcctatctat 21900
gaatatggaa tgtttttcca tgtgtttgtg tcatctcttt atacctgatg tataaagaaa 21960
agctggtatt attcctactc aatctgttcc aaaaaattga ggaggaggaa ctcttcccta 22020
atgaggccag catcattctg ataccaaaac ctggcagaga cacaacagaa aaaagaaaac 22080
ttcaggccaa tatccttgat gaatatagat gcaaaaatcc tcaacaaaat actagcaaac 22140
caaatccagc agcacatcaa aaagctgatc tactttgatc aagtaggctt tatccctggg 22200
atgcaaggtt ggttcaacat acacaaatca ataagtgtga ttcatcacat aaacagagct 22260
aaaaacaaaa accacaagat tatctcaata ggtagagaaa aggttgtcaa taaaatttaa 22320
catcctccat gttaaaaacc ttcagtaggt caggtgtagt gactcacacc tgtaatccca 22380
gcactttggg aggccaaggc gggcatatct cttaagccca ggagttcaag acgagcctag 22440
gcagcatggt gaaaccccat ctctacaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaatta gcttggtatg 22500
gtgacatgca cctatagtcc cagctattca ggaggttgag gtgggaggat tgtttgagcc 22560
cgggaggcag aggttggcag cgagctgaga tcatgccacc gcactccagc ctgggcaacg 22620
gagtgagacc ctgtctcaaa aaagaaaaat cacaaacaat cctaaacaaa ctaggcattg 22680
aaggaacatg cctcaaaaaa ataagaacca tctatgacag acccatagcc aatatcttac 22740
caaatgggca aaagctggaa gtattctcct tgagaaccgt aacaagacaa ggatgtccac 22800
tctcaccact ccttttcagc atagttctgg aagtcctagc cagagcaatc aggaaagaga 22860
aagaaagaaa gacattcaga taggaagaga agaagtcaaa ctatttctgt ttgcaggcag 22920
tataattctg tacctagaaa atctcatagt ctctgcccag aaactcctaa atctgttaaa 22980
aatttcagca aagttttggc attctctata ctccaacacc ttccaaagtg agagcaaaat 23040
caagaacaca gtcccattca caatagccgc aaaacgaata aaatacctag gaatccagct 23100
aaccagggag gtgaaagatc tctatgagaa ttacaaaaca ctgctgaaag aaatcagaga 23160
tgacacaaac aaatggaaat gttctttttt aacaccttgc tttatctaat tcacttatga 23220
tgaagatact cattcagtgg aacaggtata ataagtccac tcgattaaat ataagcctta 23280
ttctctttcc agagcccaag aaggggcact atcagtgccc agtcaataat gacgaaatgc 23340
taatattttt ccccctttacg gtttctttct tctgtagtgt ggtacactcg tttcttaaga 23400
taaggaaact tgaactacct tcctgtttgc ttctacacat acccattctc ttttttgcc 23460
actctggtca ggtataggat gatccctacc actttcagtt aaaaactcct cctcttacta 23520
aatgttctct taccctctgg cctgagtaga acctagggaa aatggaagag aaaaagatga 23580
aagggaggtg gggcctggga agggaataag tagtcctgtt tgtttgtgtg tttgctttag 23640
cacctgctat atcctaggtg ctgtgttagg cacacattat tttaagtggc cattatatta 23700
ctactactca ctctggtcgt tgccaaggta ggtagtactt tcttggatag ttggttcatg 23760
ttacttacag atggtgggct tgttgaggca aacccagtgg ataatcatcg gagtgtgttc 23820
tctaatctca ctcaaatttt tcttcacatt ttttggtttg ttttggtttt tgatggtagt 23880
ggcttatttt tgttgctggt ttgttttttg ttttttttttg agatggcaag aattggtagt 23940
tttatttatt aattgcctaa gggtctctac ttttttttaaa agatgagagt agtaaaatag 24000
attgatagat acatacatac ccttactggg gactgcttat attctttaga gaaaaaatta 24060
catattagcc tgacaaacac cagtaaaatg taaatatatc cttgagtaaa taaatgaatg 24120

tatattttgt gtctccaaat atatatatct atattcttac aaatgtgttt atatgtaata 24180
tcaatttata agaacttaaa atgttggctc aagtgaggga ttgtggaagg tagcattata 24240
tggccatttc aacatttgaa ctttttttctt ttcttcattt tcttcttttc ttcaggaata 24300
tttttcaaga tgtcttacac agagacactc tagtgaaagc cttcctggat caggtaaatg 24360
ttgaacttga gattgtcaga gtgaatgata tgacatgttt tctttttttaa tatatcctac 24420
aatgcctgtt ctatatattt atattcccct ggatcatgcc ccagagttct gctcagcaat 24480
tgcagttaag ttagttacac tacagttctc agaagagtct gtgagggcat gtcaagtgca 24540
tcattacatt ggttgcctct tgtcctagat ttatgcttcg ggaattcaga cctttgttta 24600
caatataata aatattattg ctatctttta aagatataat aataagatat aaagttgacc 24660
acaactactg ttttttgaaa catagaattc ctggtttaca tgtatcaaag tgaaatctga 24720
cttagctttt acagatataa tatatacata tatatatcct gcaatgcttg tactatatat 24780
gtagtacaag tatatatata tgtttgtgtg tgtatatata tatagtacga gcatatatac 24840
atattaccag cattgtagga tatatatatg tttatatatt aaaaaaaagt tataaactta 24900
aaaccctatt atgttatgta gagtatatgt tatatatgat atgtaaaata tataacatat 24960
actctatgat agagtgtaat atatttttta tatatatttt aacatttata aaatgataga 25020
attaagaatt gagtcctaat ctgttttatt aggtgctttt tgtagtgtct ggtctttcta 25080
aagtgtctaa atgatttttc cttttgactt attaatgggg aagagcctgt atattaacaa 25140
ttaagagtgc agcattccat acgtcaaaca acaaacattt taattcaagc attaacctat 25200
aacaagtaag ttttttttttt ttttttgaga aagggaggtt gtttatttgc ctgaaatgac 25260
tcaaaaatat ttttgaaaca tagtgtactt atttaaataa catctttatt gtttcattct 25320
tttaaaaaat atctacttaa ttacacagtt gaaggaaatc gtagattata tggaacttat 25380
ttcttaatat attacagttt gttataataa cattctgggg atcaggccag gaaactgtgt 25440
catagataaa gctttgaaat aatgagatcc ttatgtttac tagaaatttt ggattgagat 25500
ctatgaggtc tgtgacatat tgcgaagttc aaggaaaatt cgtaggcctg gaatttcatg 25560
cttctcaagc tgacataaaa tccctcccac tctccacctc atcatatgca cacattctac 25620
tcctacccac ccactccacc ccctgcaaaa gtacaggtat atgaatgtct caaaaccata 25680
ggctcatctt ctaggagctt caatgttatt tgaagatttg ggcagaaaaa attaagtaat 25740
acgaaataac ttatgtatga gttttaaaag tgaagtaaac atggatgtat tctgaagtag 25800
aatgcaaaat ttgaatgcat ttttaaagat aaattagaaa acttctaaaa actgtcagat 25860
tgtctgggcc tggtggctta tgcctgtaat cccagcactt tgggagtccg aggtgggtgg 25920
atcacaaggt caggagatcg agaccatcct gccaacatgg tgaaaccccg tctctactaa 25980
gtatacaaaa attagctggg cgtggcagcg tgtgcctgta atcccagcta cctgggaggc 26040
tgaggcagga gaatcgcttg aacccaggag gtgtaggttg cagtgagtca agatcgcgcc 26100
actgcacttt agcctggtga cagagctaga ctccgtctca aaaaaaaaaa aaaatatcag 26160
attgttccta cacctagtgc ttctatacca cactcctgtt agggggcatc agtggaaatg 26220
gttaaggaga tgtttagtgt gtattgtctg ccaagcactg tcaacactgt catagaaact 26280
tctgtacgag tagaatgtga gcaaattatg tgttgaaatg gttcctctcc ctgcaggtct 26340
ttcagctgaa acctggctta tctctcagaa gtactttcct tgcacagttt ctacttgtcc 26400
ttcacagaaa agccttgaca ctaataaaat atatagaaga cgatacgtga gtaaaactcc 26460
tacacggaag aaaaaccttt gtacattgtt tttttgtttt gtttcctttg tacattttct 26520
atatcataat ttttgcgctt ctttttttttt ttttttttttt ttttttttca ttatttttag 26580
gcagaaggga aaaaagccct ttaaatctct tcggaacctg aagatagacc ttgatttaac 26640
agcagagggc gatcttaaca taataatggc tctggctgag aaaattaaac caggcctaca 26700
ctcttttatc tttggaagac ctttctacac tagtgtgcaa gaacgagatg ttctaatgac 26760
tttttaaatg tgtaacttaa taagcctatt ccatcacaat catgatcgct ggtaaagtag 26820
ctcagtggtg tggggaaacg ttcccctgga tcatactcca gaattctgct ctcagcaatt 26880
gcagttaagt aagttacact acagttctca caagagcctg tgaggggatg tcaggtgcat 26940
cattacattg ggtgtctctt ttcctagatt tatgcttttg ggatacagac ctatgtttac 27000

aatataataa atattattgc tatcttttaa agatataata ataggatgta aacttgacca 27060
caactactgt ttttttgaaa tacatgattc atggtttaca tgtgtcaagg tgaaatctga 27120
gttggctttt acagatagtt gactttctat cttttggcat tctttggtgt gtagaattac 27180
tgtaatactt ctgcaatcaa ctgaaaacta gagcctttaa atgatttcaa ttccacagaa 27240
agaaagtgag cttgaacata ggatgagctt tagaaagaaa attgatcaag cagatgttta 27300
attggaattg attattagat cctactttgt ggatttagtc cctgggattc agtctgtaga 27360
aatgtctaat agttctctat agtccttgtt cctggtgaac cacagttagg gtgttttgtt 27420
tattttattg ttcttgctat tgttgatatt ctatgtagtt gagctctgta aaaggaaatt 27480
gtattttatg ttttagtaat tgttgccaac tttttaaatt aattttcatt atttttgagc 27540
caaattgaaa tgtgcacctc ctgtgccttt tttctcctta gaaaatctaa ttacttggaa 27600
caagttcaga tttcactggt cagtcatttt catcttgttt tcttcttgct aagtcttacc 27660
atgtacctgc tttggcaatc attgcaactc tgagattata aaatgcctta gagaatatac 27720
taactaataa gatcttttt tcagaaacag aaaatagttc cttgagtact tccttcttgc 27780
atttctgcct atgtttttga agttgttgct gtttgcctgc aataggctat aaggaatagc 27840
aggagaaatt ttactgaagt gctgttttcc taggtgctac tttggcagag ctaagttatc 27900
ttttgttttc ttaatgcgtt tggaccattt tgctggctat aaaataactg attaatataa 27960
ttctaacaca atgttgacat tgtagttaca caaacacaaa taaatatttt atttaaaatt 28020
ctggaagtaa tataaaaggg aaaatatatt tataagaaag ggataaaggt aatagagccc 28080
ttctgccccc cacccaccaa atttacacaa caaaatgaca tgttcgaatg tgaaaggtca 28140
taatagcttt cccatcatga atcagaaaga tgtggacagc ttgatgtttt agacaaccac 28200
tgaactagat gactgttgta ctgtagctca gtcatttaaa aaatatataa atactacctt 28260
gtagtgtccc atactgtgtt ttttacatgg tagattctta tttaagtgct aactggttat 28320
tttctttggc tggtttattg tactgttata cagaatgtaa gttgtacagt gaaataagtt 28380
attaaagcat gtgtaaacat tgttatatat cttttctcct aaatggagaa ttttgaataa 28440
aatatatttg aaattttgcc tctttcagtt gttcattcag aaaaaaatac tatgatattt 28500
gaagactgat cagcttctgt tcagctgaca gtcatgctgg atctaaactt tttttaaaat 28560
taattttgtc ttttcaaaga aaaaatattt aaagaagctt tataatataa tcttatgtta 28620
aaaaaacttt ctgcttaact ctctggattt cattttgatt tttcaaatta tatattaata 28680
tttcaaatgt aaaatactat ttagataaat tgtttttaaa cattcttatt attataatat 28740
taatataacc taaactgaag ttattcatcc caggtatcta atacatgtat ccaaagtaaa 28800
aatccaagga atctgaacac tttcatctgc aaagctagga ataggtttga cattttcact 28860
ccaagaaaaa gttttttttt gaaaatagaa tagttgggat gagaggtttc tttaaaagaa 28920
gactaactga tcacattact atgattctca aagaagaaac caaaacttca tataatacta 28980
taaagtaaat ataaaatagt tccttctata gtatatttct ataatgctac agtttaaaca 29040
gatcactctt atataatact attttgattt tgatgtagaa ttgcacaaat tgatatttct 29100
cctatgatct gcagggtata gcttaaagta acaaaaacag tcaaccacct ccatttaaca 29160
cacagtaaca ctatgggact agttttatta cttccatttt acaaatgagg aaactaaagc 29220
ttaaagatgt gtaatacacc gcccaaggtc acacagctgg taaaggtgga tttcatccca 29280
gacagttaca gtcattgcca tgggcacagc tcctaactta gtaactccat gtaactggta 29340
ctcagtgtag ctgaattgaa aggagagtaa ggaagcaggt tttacaggtc tacttgcact 29400
attcagagcc cgagtgtgaa tccctgctgt gctgcttgga gaagttactt aacctatgca 29460
aggttcattt tgtaaatatt ggaaatggag tgataatacg tacttcacca gaggatttaa 29520
tgagacctta tacgatcctt agttcagtac ctgactagtg cttcataaat gctttttcat 29580
ccaatctgac aatctccagc ttgtaattgg ggcatttaga acatttaata tgattattgg 29640
catggtaggt taaagctgtc atcttgctgt tttctatttg ttctttttgt tttctcctta 29700
cttttggatt tttttattct actatgtctt ttctattgtc ttattaacta tactctttga 29760
tttattttag tggttgtttt agggttatac ctctttctaa tttaccagtt tataaccagt 29820
ttatatacta cttgacatat agcttaagaa acttactgtt gttgtctttt tgctgttatg 29880

gtcttaacgt ttttatttct acaaacatta taaactccac actttattgt tttttaattt 29940
tacttataca gtcaattatc ttttaaagat atttaaatat aaacattcaa aacaccccaa 30000
t 30001

<210> 3
<211> 1031
<212> ДНК
<213> Homo sapiens
<400> 3

attcccggga tacgtaacct acggtgtccc gctaggaaag agaggtgcgt caaacagcga 60
caagttccgc ccacgtaaaa gatgacgctt ggtgtgtcag ccgtccctgc tgcccggttg 120
cttctctttt gggggcgggg tctagcaaga gcaggtgtgg gtttaggaga tatctccgga 180
gcatttggat aatgtgacag ttggaatgca gtgatgtcga ctctttgccc accgccatct 240
ccagctgttg ccaagacaga gattgcttta agtggcaaat cacctttatt agcagctact 300
tttgcttact gggacaatat tcttggtcct agagtaaggc acatttgggc tccaaagaca 360
gaacaggtac ttctcagtga tggagaaata acttttcttg ccaaccacac tctaaatgga 420
gaaatccttc gaaatgcaga gagtggtgct atagatgtaa agtttttgt cttgtctgaa 480
aagggagtga ttattgtttc attaatcttt gatggaaact ggaatgggga tcgcagcaca 540
tatggactat caattatact tccacagaca gaacttagtt tctacctccc acttcataga 600
gtgtgtgttg atagattaac acatataatc cggaaaggaa gaatatggat gcataaggaa 660
agacaagaaa aatgtccaga agattatctt agaaggcaca gagagaatgg aagatcaggg 720
tcagagtatt attccaatgc ttactggaga agtgattcct gtaatggaaa ctgctttcct 780
ctatgaaatt cccccgggtt cctggaggaa atagatatag gctgatacag ttacccaatg 840
atggatgaat attgggggac cgcctggtca ttgaaaggct ttcttttctc caggaaagaa 900
attttttcc ttttccataa aaagcttggg aatggaagac aacaattccc attcttttt 960
tgcgttccac ccctatgtga caacagaaat ttttggggaa acaacaacga aaaaatttta 1020
tcccgcgcgc a 1031

<210> 4
<211> 3244
<212> ДНК
<213> Homo sapiens
<400> 4

gggcggggct gcggttgcgg tgcctgcgcc cgcggcggcg gaggcgcagg cggtggcgag 60
tggatatctc cggagcattt ggataatgtg acagttggaa tgcagtgatg tcgactcttt 120
gcccaccgcc atctccagct gttgccaaga cagagattgc tttaagtggc aaatcacctt 180
tattagcagc tacttttgct tactgggaca atattcttgg tcctagagta aggcacattt 240
gggctccaaa gacagaacag gtacttctca gtgatggaga aataactttt cttgccaacc 300
acactctaaa tggagaaatc cttcgaaatg cagagagtgg tgctatagat gtaaagtttt 360
ttgtcttgtc tgaaaaggga gtgattattg tttcattaat ctttgatgga aactggaatg 420
gggatcgcag cacatatgga ctatcaatta tacttccaca gacagaactt agtttctacc 480
tcccacttca tagagtgtgt gttgatagat taacacatat aatccggaaa ggaagaatat 540
ggatgcataa ggaaagacaa gaaaatgtcc agaagattat cttagaaggc acagagagaa 600
tggaagatca gggtcagagt attattccaa tgcttactgg agaagtgatt cctgtaatgg 660
aactgctttc atctatgaaa tcacacagtg ttcctgaaga aatagatata gctgatacag 720
tactcaatga tgatgatatt ggtgacagct gtcatgaagg ctttcttctc aatgccatca 780
gctcacactt gcaaacctgt ggctgttccg ttgtagtagg tagcagtgca gagaaagtaa 840
ataagatagt cagaacatta tgccttttc tgactccagc agagagaaaa tgctccaggt 900
tatgtgaagc agaatcatca tttaaatatg agtcagggct ctttgtacaa ggcctgctaa 960
aggattcaac tggaagcttt gtgctgcctt tccggcaagt catgtatgct ccatatccca 1020

ccacacacat agatgtggat gtcaatactg tgaagcagat gccaccctgt catgaacata 1080
tttataatca gcgtagatac atgagatccg agctgacagc cttctggaga gccacttcag 1140
aagaagacat ggctcaggat acgatcatct acactgacga aagctttact cctgatttga 1200
atatttttca agatgtctta cacagagaca ctctagtgaa agccttcctg gatcaggtct 1260
ttcagctgaa acctggctta tctctcagaa gtactttcct tgcacagttt ctacttgtcc 1320
ttcacagaaa agccttgaca ctaataaaat atatagaaga cgatacgcag aagggaaaaa 1380
agccctttaa atctcttcgg aacctgaaga tagaccttga tttaacagca gagggcgatc 1440
ttaacataat aatggctctg gctgagaaaa ttaaaccagg cctacactct tttatctttg 1500
gaagaccttt ctacactagt gtgcaagaac gagatgttct aatgactttt taaatgtgta 1560
acttaataag cctattccat cacaatcatg atcgctggta aagtagctca gtggtgtggg 1620
gaaacgttcc cctggatcat actccagaat tctgctctca gcaattgcag ttaagtaagt 1680
tacactacag ttctcacaag agcctgtgag gggatgtcag gtgcatcatt acattgggtg 1740
tctcttttcc tagatttatg cttttgggat acagacctat gtttacaata taataaatat 1800
tattgctatc ttttaaagat ataataatag gatgtaaact tgaccacaac tactgttttt 1860
ttgaaataca tgattcatgg tttacatgtg tcaaggtgaa atctgagttg gcttttacag 1920
atagttgact ttctatcttt tggcattctt tggtgtgtag aattactgta atacttctgc 1980
aatcaactga aaactagagc ctttaaatga tttcaattcc acagaaagaa agtgagcttg 2040
aacataggat gagctttaga aagaaaattg atcaagcaga tgtttaattg gaattgatta 2100
ttagatccta ctttgtggat ttagtccctg ggattcagtc tgtagaaatg tctaatagtt 2160
ctctatagtc cttgttcctg gtgaaccaca gttagggtgt tttgtttatt ttattgttct 2220
tgctattgtt gatattctat gtagttgagc tctgtaaaag gaaattgtat tttatgtttt 2280
agtaattgtt gccaactttt taaattaatt ttcattattt ttgagccaaa ttgaaatgtg 2340
cacctcctgt gccttttttc tccttagaaa atctaattac ttggaacaag ttcagatttc 2400
actggtcagt cattttcatc ttgttttctt cttgctaagt cttaccatgt acctgctttg 2460
gcaatcattg caactctgag attataaaat gccttagaga atatactaac taataagatc 2520
ttttttcag aaacagaaaa tagttccttg agtacttcct tcttgcattt ctgcctatgt 2580
ttttgaagtt gttgctgttt gcctgcaata ggctataagg aatagcagga gaaattttac 2640
tgaagtgctg ttttcctagg tgctactttg gcagagctaa gttatctttt gttttcttaa 2700
tgcgtttgga ccattttgct ggctataaaa taactgatta atataattct aacacaatgt 2760
tgacattgta gttacacaaa cacaaataaa tattttattt aaaattctgg aagtaatata 2820
aaagggaaaa tatatttata agaaagggat aaaggtaata gagcccttct gccccccacc 2880
caccaaattt acacaacaaa atgacatgtt cgaatgtgaa aggtcataat agctttccca 2940
tcatgaatca gaaagatgtg gacagcttga tgttttagac aaccactgaa ctagatgact 3000
gttgtactgt agctcagtca tttaaaaaat atataaatac taccttgtag tgtcccatac 3060
tgtgtttttt acatggtaga ttcttattta agtgctaact ggttattttc tttggctggt 3120
ttattgtact gttatacaga atgtaagttg tacagtgaaa taagttatta aagcatgtgt 3180
aaacattgtt atatatcttt tctcctaaat ggagaatttt gaataaaata tatttgaaat 3240
tttg 3244

<210> 5
<211> 761
<212> ДНК
<213> Homo sapiens
<220>
<221> misc_feature
<222> (693)..(693)
<223> n представляет собой a, c, g или t
<220>
<221> misc_feature

<222> (722)..(722)
<223> n представляет собой a, c, g или t
<400> 5
cacgaggctt tgatatttct tacaacgaat ttcatgtgta gacccactaa acagaagcta 60
taaaagttgc atggtcaaat aagtctgaga aagtctgcag atgatataat tcacctgaag 120
agtcacagta tgtagccaaa tgttaaaggt tttgagatgc catacagtaa atttaccaag 180
cattttctaa atttatttga ccacagaatc cctattttaa gcaacaactg ttacatccca 240
tggattccag gtgactaaag aatacttatt tcttaggata tgttttattg ataataacaa 300
ttaaaatttc agatatcttt cataagcaaa tcagtggtct ttttacttca tgttttaatg 360
ctaaaatatt ttcttttata gatagtcaga acattatgcc tttttctgac tccagcagag 420
agaaaatgct ccaggttatg tgaagcagaa tcatcattta aatatgagtc agggctcttt 480
gtacaaggcc tgctaaagga ttcaactgga agctttgtgc tgcctttccg gcaagtcatg 540
tatgctccat atcccaccac acacatagat gtggatgtca atactgtgaa gcagatgcca 600
ccctgtcatg aacatattta taatcagcgt agatacatga gatccgagct gacagccttc 660
tggagagcca cttcagaaga agacatggct cangatacga tcatctacac tgacgaaagc 720
tntactcctg atttgaatat ttttcaagat gtcttacaca g 761
<210> 6
<211> 1901
<212> ДНК
<213> Homo sapiens
<400> 6
acgtaaccta cggtgtcccg ctaggaaaga gaggtgcgtc aaacagcgac aagttccgcc 60
cacgtaaaag atgacgcttg atatctccgg agcatttgga taatgtgaca gttggaatgc 120
agtgatgtcg actctttgcc caccgccatc tccagctgtt gccaagacag agattgcttt 180
aagtggcaaa tcacctttat tagcagctac ttttgcttac tgggacaata ttcttggtcc 240
tagagtaagg cacatttggg ctccaaagac agaacaggta cttctcagtg atggagaaat 300
aacttttctt gccaaccaca ctctaaatgg agaaatcctt cgaaatgcag agagtggtgc 360
tatagatgta aagtttttg tcttgtctga aaagggagtg attattgttt cattaatctt 420
tgatggaaac tggaatgggg atcgcagcac atatggacta tcaattatac ttccacagac 480
agaacttagt ttctacctcc cacttcatag agtgtgtgtt gatagattaa cacatataat 540
ccggaaagga agaatatgga tgcataagga aagacaagaa aatgtccaga agattatctt 600
agaaggcaca gagagaatgg aagatcaggg tcagagtatt attccaatgc ttactggaga 660
agtgattcct gtaatggaac tgctttcatc tatgaaatca cacagtgttc ctgaagaaat 720
agatatagct gatacagtac tcaatgatga tgatattggt gacagctgtc atgaaggctt 780
tcttctcaag taagaatttt tcttttcata aaagctggat gaagcagata ccatcttatg 840
ctcacctatg acaagatttg gaagaaagaa aataacagac tgtctactta gattgttcta 900
gggacattac gtatttgaac tgttgcttaa atttgtgtta tttttcactc attatatttc 960
tatatatatt tggtgttatt ccatttgcta tttaaagaaa ccgagtttcc atcccagaca 1020
agaaatcatg gccccttgct tgattctggt ttcttgtttt acttctcatt aaagctaaca 1080
gaatcctttc atattaagtt gtactgtaga tgaacttaag ttatttaggc gtagaacaaa 1140
attattcata tttatactga tctttttcca tccagcagtg gagtttagta cttaagagtt 1200
tgtgccctta aaccagactc cctggattaa tgctgtgtac ccgtgggcaa ggtgcctgaa 1260
ttctctatac acctatttcc tcatctgtaa aatggcaata atagtaatag tacctaatgt 1320
gtagggttgt tataagcatt gagtaagata aataatataa agcacttaga acagtgcctg 1380
gaacataaaa acacttaata atagctcata gctaacattt cctatttaca tttcttctag 1440
aaatagccag tatttgttga gtgcctacat gttagttcct ttactagttg ctttacatgt 1500
attatcttat attctgtttt aaagtttctt cacagttaca gattttcatg aaattttact 1560
tttaataaaa gagaagtaaa agtataaagt attcactttt atgttcacag tcttttcctt 1620

taggctcatg atggagtatc agaggcatga gtgtgtttaa cctaagagcc ttaatggctt 1680
gaatcagaag cactttagtc ctgtatctgt tcagtgtcag cctttcatac atcattttaa 1740
atcccatttg actttaagta agtcacttaa tctctctaca tgtcaatttc ttcagctata 1800
aaatgatggt atttcaataa ataaatacat taattaaatg atattatact gactaattgg 1860
gctgttttaa ggcaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa a 1901

<210> 7
<211> 562
<212> ДНК
<213> Homo sapiens
<220>
<221> misc_feature
<222> (166)..(166)
<223> n представляет собой a, c, g или t
<400> 7

agacgtaacc tacggtgtcc cgctaggaaa gagagatatc tccggagcat ttggataatg 60
tgacagttgg aatgcagtga tgtcgactct ttgcccaccg ccatctccag ctgttgccaa 120
gacagagatt gctttaagtg gcaaatcacc tttattagca gctacntttt gcttactggg 180
acaatattct tggtcctaga gtaaggcaca tttgggctcc aaagacagaa caggtacttc 240
tcagtgatgg agaaataact tttcttgcca accacactct aaatggagaa atccttcgaa 300
atgcagagag tggtgctata gatgtaaagt tttttgtctt gtctgaaaag ggagtgatta 360
ttgtttcatt aatctttgat ggaaactgga atggggatcg cagcacatat ggactatcaa 420
ttatacttcc acagacagaa cttagtttct acctcccact tcatagagtg tgtgttgata 480
gattaacaca tataatccgg aaaggaagaa tatggatgca taaggaaaga caagaaaatg 540
tccagaagat tatcttagaa gg 562

<210> 8
<211> 798
<212> ДНК
<213> Homo sapiens
<400> 8

gggctctctt ttgggggcgg ggtctagcaa gagcagatat ctccggagca tttggataat 60
gtgacagttg gaatgcagtg atgtcgactc tttgcccacc gccatctcca gctgttgcca 120
agacagagat tgctttaagt ggcaaatcac ctttattagc agctactttt gcttactggg 180
acaatattct tggtcctaga gtaaggcaca tttgggctcc aaagacagaa caggtacttc 240
tcagtgatgg agaaataact tttcttgcca accacactct aaatggagaa atccttcgaa 300
atgcagagag tggtgctata gatgtaaagt tttttgtctt gtctgaaaag ggagtgatta 360
ttgtttcatt aatctttgat ggaaactgga atggggatcg cagcacatat ggactatcaa 420
ttatacttcc acagacagaa cttagtttct acctcccact tcatagagtg tgtgttgata 480
gattaacaca tataatccgg aaaggaagaa tatggatgca taaggaaaga caagaaaatg 540
tccagaagat tatcttagaa ggcacagaga gaatggaaga tcagggtcag agtattattc 600
caatgcttac tggagaagtg attcctgtaa tgggactgct ttcatctatg aaatcacaca 660
gtgttcctga agaaatagat atagctgata cagtactcca tgatgatgat atttggtgac 720
agctgtcatg aaaggctttc ttctcaagta ggaatttttt cttttcataa aagctgggat 780
gaagccagat tcccatct 798

<210> 9
<211> 169
<212> ДНК
<213> Homo sapiens
<400> 9

aaacagcgac aagttccgcc cacgtaaaag atgatgcttg gtgtgtcagc cgtccctgct 60
gcccggttgc ttctcttttg ggggcggggt ctagcaagag cagatatctc cggagcattt 120
ggataatgtg acagttggaa tgcggtgatg tcgactcttt gcccaccgc 169
<210> 10
<211> 176
<212> ДНК
<213> Homo sapiens
<400> 10
aaaacgtcat cgcacataga aaacagacag acgtaaccta cggtgtcccg ctaggaaaga 60
gaggtgcgtc aaacagcgac aagttccgcc cacgtaaaag atgacgcttg atatctccgg 120
agcatttgga taatgtgaca gttggaatgc agtgatgtcg actctttgcc caccgc 176
<210> 11
<211> 38001
<212> ДНК
<213> Mus musculus
<400> 11
tgtctctagg taaaattttg aaggaaaaaa aaaacactaa gaaggtatat tccttcaaag 60
ttccagtctt attctgaagt gtaatgttat gttagtttga ctcacagaca ggttttaaag 120
aagggcttac ttcaagagga caccaaacaa ataccttcta ttcctagtgg gctctggaat 180
cacagaaaac tgacccaatc aattacattg atagctctgg cttactacag acaagcaaat 240
tatcttaagt gtgcatgcat gcgcgtgtat gtgtgttagt acctaacacc cacctgggaa 300
cttttcagct tttcagtgtg ggatatagta taaacgtcta ttcctcgtgt tgtggattag 360
ctgactggcc tcactcagct gccttcctta cctgcaaact cacccacttt gactacagca 420
tcgcactctt aaccctagcc ttccaaacat ggtcctatgc tatttctgtg tgtctggatg 480
tatttttaac tctcagatgt atacttcatt tatgagatat acatctgaag accacggtac 540
aaaacactgt aagaacttga tagaatgaca actgctaggt aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 600
aaaaaaaaaa aaaaaaaagc atacaatacc tggtgagagt tctattttta ccgaaggtgg 660
tattgatagg tattctgtta ttaatgcctt tcttttccct ataaatgatg aaaagttgct 720
ggaaaataat aaacactact catctgtagt gaaaagccac aatacagtta caaaccaatc 780
aatcaatcaa taaatcagac gtcatggtgt tcttttccca aaggttaaaa aacaaagtgc 840
actgtgctat ttggcaaaaa tgacgtttag aagaaaacac ggtgactacg cacagagggt 900
gggggaatca ttgtgcttgt tgcggagtga acacgtacag tgtgcacgca gacttacggc 960
atttaaccgt gtcataggga ccaaaggaaa tccactcact cactaaatat ttgttgagca 1020
cccactacct gccaactccc aaacaaaaca aagcaaaact acttacaacc acaaactacg 1080
cttcgtaacc tagatagata acgcaggtga cactatctat ctaggttgag ctcagctctg 1140
cccatgcttt tcctgagcgg ctcttggaag aaaagctaca aagcccatga cagcctccgc 1200
ctggccagct gccactggca tctcaaggct ggcaaagcaa agtgaaagcg ccaacccgga 1260
acttacggag tcccacgagg gaaccgcggc gcgtcaagca gagacgagtt ccgcccacgt 1320
gaaagatggc gtttgtagtg acagccatcc caattgccct ttccttctag gtggaaagtg 1380
gtgtctagac agtccaggga gggtgtgcga gggaggtgcg ttttggttgc ctcagctcgc 1440
aacttaactc cacaacggtg accaaggaca aaagaaggaa acaagactgc agagatccgc 1500
accggggagc cctgcagatt ctgggtctgc tgtggactgg gggcgggact gcgactgggc 1560
gggcctgggg gcgtgtccgg ggcggggcgg tcccggggcg gggcccggag cgggctgcgg 1620
ttgcggtccc tgcgccggcg gtgaaggcgc agcagcggcg agtgggtgag tgagacgcgc 1680
gggcggaggg gggctgctgc cacggtcggc tcgcgggccg gccggctccg ggtaccagcg 1740
gggtttttt ctccttcgag gtgaactcct ccctgtcccc cgggcgaaag agcccttggc 1800
cttgcaggag ttgcgggggc cgcggcggtg cggaggggat ggggatgggc ctcatctttg 1860
ctgtccgccc gcgctccccg atcccgaccc ggagcgtctc ccgggccctt gagggaaccc 1920

tccgggagta cggcgagcgc ggcccccacc gccacaagcc tgggccccag gggcctggcc 1980
cggcgacagc tggtgggtcc tgcgacccag tcaggtctcc cgagggtccc cgcccgggag 2040
gagaaagcgc cggtgggatg gagtaaggac ggacagaaca acacgcaggc aggatttcgc 2100
agaagtttgc aaggagtgcg gatgcccact tacatgggct gctactctta ccaggttgtt 2160
ccccagttct gtgggacgtg acctggttgc ctcacagctc cgcggttgta cagacttatt 2220
aaaggaagtg accattgtga cttgggcatc acttgactga tggtaatcag ttgcagagag 2280
agaagtgcac tgattaagtc tgtccacaca gggtctgtct ggccaggagt gcatttgcct 2340
gggagggatt ggttgcgctt tctggtgtgg ggactattag gctcttgtag agttttgtcc 2400
cggcagatgg ataaatttct tgttacactg ttcccgttcg tcaccagttg agaaaaacgg 2460
gtacacagtc tgtctcagta gtacttttac tttatattaa gggcccaaaa gggactggaa 2520
aatactttaa gatagaatcg ttagtccact tggaaaactt aaaatatgag agagagaggg 2580
gggggggaga gagagagaga gagagagaga gaaaggaagg aagaaggagg aagaggagga 2640
ggaaagagat tgagattatg ttaataatat ggaatcagaa tatttgaaat atagtaagcg 2700
tcccctcagt taaagaggac attccaggag gcccccagta tagcctgaaa tctcaggaaa 2760
cgcctacata cacccatcgt gtggatatag gtgttttccc ttcattacat ttcatacaca 2820
gatgttaaag tttagaaagt aggcacaata agagattaca aataactgat aataaagtcg 2880
agccattgca gctgctctgt aaaagtcctg tgaatgtgat cgctttgtgt ttcaaagtaa 2940
cttactgtac ttcacccctg ttaagcaaaa caagattcac ctgaacgcag gcaccttggt 3000
accttggcag acaccagatc tgataaccaa gaggatggag aagtagtggc agacagtgtg 3060
gagagcatga atatgctaga caaaagggtg aatcataacc taggagcaga aagcaggtat 3120
ttcatcatcc tccacagtaa aaacctatgt cacgtaaaaa acctacaagt agtttttctt 3180
ttactctttt tgaatgaaag cttgctacag gcactgaaag ttaaaataat ctgtggatca 3240
ggaggaacag gggttttctg tctgagtcac tgctgactag cacctcagtg accattggca 3300
ctgtgggaaa ccccagagtc agttggaaac ttcgaaacta aaggtgacgg tgttcttatt 3360
tcatagaaca caaaaaataa gaggggttac agcctgcgct gcagactgga cattcaacaa 3420
gcatttaaat ttctgggaga caaatgtaaa tataacttta aaagttggta aaatactctg 3480
tttggctatg ttggccatcc aatgtttgct tttagaaaat gactgaatgg ataaaacgtc 3540
tatcttttga gcctgcccta gacccccatg ttgagtgaat actgtccaag tgttaggtta 3600
gccggcctga gaaacttgga tctaggcaag atggcacagt cctggtgtca tgagtatgca 3660
tgtgagtttt ggctgaaatt gaacatttgt agagaatgac aaaggctggt ctggcaagta 3720
gtccactgtc tttacagtgg tcttggttag ttcctgtttg gctgagaggg ctggttgatg 3780
gctgtcctgc ccctcttccc acaagtggaa gccttatggt ataattcttg atcacagtag 3840
cagtaggcaa atgaacttcc tcaaagcagc ctggaaagct gatttttttt tctttctttc 3900
tctttttttt ttttttttca caaggttaaa gaaaaaacaa agggcttcaa atgtgccagt 3960
ctgctaacag tgttaacatg tttattaaca taaataaact ttattagttt ttggaagtat 4020
tggttaagcc ctcgtgaccc ctgaactcgg tttatagagt gatgagtcgt agcctcactc 4080
tggtttggac tctggcttct ctcagaagac tctgtggcta atgttaacct tctgaagtag 4140
ccagaaaaca tataagcaaa agtctgtgag gttgaaatga atttttggc cacatttgta 4200
tatgggttcc caccaatgct aacttcaggt gttagtaata tcagactcac agcttccctg 4260
attacacttc gctataagac tttatttttt aggtcatagg aatttcccct ttttcatgat 4320
tcctaaatca tgaaataaca tagtctaaaa atacggtatt cctgaaataa acaatttcta 4380
agttttaagc tgcgtgctat tctgaacagt ctgatgccct cttgtagctt ttactgtgtc 4440
ctaccccggg catggttgat tcctttgtcc aaacatctgt ctgttgtatc cacactggat 4500
tgcaccacct gcgtgctagt cagtcactca gacattttag ttataaggta gcttatattt 4560
actccttatt ttatttaata atggcctcat agcaaggcgg taatgatact ggtaatttgg 4620
gtttgcttaa gaggagccat gaagtagttt taaatgaaaa ggtgaaaatt cccactatag 4680
tttggagggg gaggctatac tggtactact acgattcacg gtaagactaa atcttctgtg 4740
aaattatgaa ggagaaaaag ttacactggt ctggtcttgc tgttggatta attttatagt 4800

tataaccact gtacatgata aataacccta aaacaatgaa tttgtaggtg gatggcataa 4860
tctgaaaacc atgttctgag cagttgatgg cagcaggctg tgctggaagt gttaggcata 4920
tttatagatt tcagcccaag ttctgaagag gctggagaga tggctcagtg gttaagagtg 4980
cttgctattg cagaggacct aggttcctct acaggcacca ggcaagcgtg ggacacactg 5040
agatacatac agacaaaaca taaaattaaa taaattgtgc ataataatac tagtaatata 5100
tgagtaaaat aaggataaat acacatcata attaaataaa taaattgtaa agttccctag 5160
aagtgagggt caccaagcca ttcacaagat ggctgcgctg atgcagggat atatgtgaac 5220
tagaaaaagg tcaaacttaa cagagaagtt ccaaggcatg ctactgcagg cttggctagc 5280
atgcttgacc tgcagaaatg ctgacggcca ctgggaggtt ttcacaaatg aggaattaga 5340
agaacttttt ttactaatct ccagaaaaaa aaaagggaag aagaaactga agcagcctgt 5400
gatgtggacc agaaacgcag tgacagtaac atgtgtgaca ttgcaaaggc atgaaaggac 5460
agagctgtgg aatacagacc tcaggtggag ctcagcatag agtcattcgg ggattatgcc 5520
tgctgcagca acaaaaggat gagctcaaaa gagacaccga cttctgaatg cagtgggtgt 5580
ttgttttgtt ttgtttcaaa tgaattgggc agaaaacttt ccagctgtgg aagcttctga 5640
accgtccctt gctgctgaca tctaagcgtc cgctgtgtcc cagctcagtg atctagggtc 5700
ttccaaacag atggtccggt gctgagcact ttgaatctca atcctgagtt tctaccacgc 5760
ctttggccat ttaattccca gataaaagac acatacaacc tttatattta taataaacct 5820
tagtcagcac aagagctgag caaatatctg tcctctatgc tattatatct attacccagc 5880
caataacccc attctataat ttgctgtgct tcatctgggc tgctcttaac ttcagtcagc 5940
cagcccacgt ggccattatt ttaagatttt tttaccccat agtgtcttct cactttactt 6000
tacatttttc tctctctcct catggttctc ctctgacccc aagcctagga accctaaacc 6060
ccacccatgt ctcttctgcc catctattgg ctgtaggcat ctttattcac caatcaggat 6120
aacttggagg caaggttaag tagtctcctg ggtctaggtg ctgtctctgg gagcaaccag 6180
tatttagcat agcaaaagac cagacctcca caatgatcac tctgaccatc ggggcagaag 6240
gcacctacta gcctgtgcca ctcacctcac tttgttgaat cacatcttat cctgtagtgt 6300
gtatcactgc ctgttatcac aggaaaaagt gagtcccatc aaataagatg tttcagaaag 6360
agaccatgtt catataatta tcattctggt aagcttttaa tggttatatt ttgttattaa 6420
tctctttgtt cctattttgc aaattatacc ttacagtaaa tatatatgca tccaatgggg 6480
tctttgaatt cctccccggg gagtaggagg actctttgag gatgggctgc atttaaagct 6540
aaacaacgca acatgacctt tagtccttat agatagccta gagatgagac taaataaaag 6600
aaatggtata taatgcttta agtttcccaa tcagcttaaa agcttttcct ataaatcttt 6660
aagattatgc tctggggctc aatactgctt caagaagggc ttttcttttg tatttagaat 6720
tattcacctt tttaaacaaa aggagaaaat ggaatagaaa tatgtttgca acataatttt 6780
atgactatgt gtttatttcg cgtgttctgt gggcctgcag tttgctgctg ttaatgagga 6840
caacagtggc accaatacag tttccactca gattacattc tctgttccct ttctgaaagc 6900
tgccctctcc actgggccca aaagagtcag tatcttaaac aagctgtaca acttagataa 6960
ccatggtctc ttcagactag ttaattgaca tatattaaaa agtaaatagt accaaagtga 7020
atttctgaaa ttaaaaatga acatttaaaa actctaggta aactattcct tagagttaag 7080
tgttttgcca agttctgtaa tcataatatg atagaaacgc tcactcagca ttctaaatat 7140
agaagttact ccttcgcatg acactctaat tcttgataag gtggagaaag agagagagag 7200
agggggagag acagaaaata tggtggttca aggaccattt gagggaatta gttatgttct 7260
tccgtcctct gtggatctta ggggttgaat acagtcattg agctcggtgg atggctgtcc 7320
tgttgaaagg tctgcccagc agagcaaata gacttttta tttacatgga catccgtttg 7380
tgactaatct aatgttcact cccaaagtaa tcacacagac agagaggtag cttccttcag 7440
tactcttacc ttacatgaat cctaccattt tgttattttt tttccacttt aaatctttga 7500
ttatgtgttt ttaattagaa aatttgcata caaatttcca tacagtatgt agaattgact 7560
gtgtttgaat gggtgaagat ccacatgtgt aaccctagct ctggactggc tctgagcttg 7620
tttgctcttc tcttttgtgt tctgagtaac tgaaactctt tcattttagc agcttagtat 7680

gcgcccttca cattgctgtg ctgcctgctg cactaacatt actcctttgc ttatgttccc 7740
cttcctgatt cagtgtcatt ttaagcagta gtactggacc tcagtacctt agccggagct 7800
cactgaggtg acagggctga ggctctgctg ctgtcttttg agcttacctc tttttaatgt 7860
tttatggtat ttctgctgcc aggtttgggg gttttgtttt gttttgtttt ttgttttttg 7920
tttttttaa ttttctagga acacctagaa aacacaaact aggaaactta aaagagcagc 7980
gtcttgttcc ctgcgttcta gaaagtccaa gcctaatgcc agtgtcatgg ttgtcaggaa 8040
catgagcctc tgaaggcttc ttgggaaacc tttcttgtct caacacctct ggtggcaagc 8100
agtagtccat ggtactctct ctgtccacgg tcagcatccc agtccctgcc ctttatcttt 8160
gtgcagccga ccagctttgc tttagtctgt ctccttctca ggtctccttc cccgctcctc 8220
ttaagcacag cagtcattgg attagagccc atccttccct cggatggccc atttgaccta 8280
attttacgta tttgtaacta aggtcccatt tacttacaca gggccctccc cttcctgttt 8340
tgttctttag ctgaaatggt ttggagacca aatatccaat cattacaatt gtgcacaagc 8400
tatgttcatt tggaggtaat aaaggctcat tctttgcttc tattggtatg tgacattttt 8460
ctaagtcact tggggtttga tagatatctt taaatggctg aacctgatca ctgttctttt 8520
gtatgtccct gtttagctat tgcaagcgtt cggataatgt gagacctgga atgcagtgag 8580
acctgggatg cagggatgtc gactatctgc cccccaccat ctcctgctgt tgccaagaca 8640
gagattgctt taagtggtga atcacccttg ttggcggcta cctttgctta ctgggataat 8700
attcttggtc ctagagtaag gcatatttgg gctccaaaga cagaccaagt gcttctcagt 8760
gatggagaaa taacttttct tgccaaccac actctaaatg gagaaattct tcgaaatgca 8820
gagagtgggg ctatagatgt aaaatttttt gtcttatctg aaaaaggggt aattattgtt 8880
tcattaatct tcgacggaaa ctggaatgga gatcggagca cttatggact atcaattata 8940
ctgccgcaga cagagctgag cttctacctc ccacttcaca gagtgtgtgt tgacaggcta 9000
acacacatta ttcgaaaagg aagaatatgg atgcataagg taaggggctt ttgagcttga 9060
tcatggtagc ctggccaatg aaagtttttt tctggtacag ttacacttaa gttttggaaa 9120
ttatatgctg ctaacaccag acagctgtta tgttgtgtct cctgggcaca gaaagccctg 9180
ctctcatgcc tggggtcttc acagtcctaa tggaaagtaa gatcttataa acattgtgtc 9240
tgagtttgtt ctggaagctg tgactctacc ttcttgtttt cctttccctg tgtgactttg 9300
tcctttgctt acaacagtgc aaaagtataa atattctcag attttgataa gctgtcagcc 9360
acacagcctt agtaactaag ctgctgtccc acgctcccag ttctgtataa cgaggatgga 9420
ccaattagat tctaaggagt tattcctttc aatttgcaaa tttagctaaa ggaaatattg 9480
ttttctcctg atatttacat tgcttttcat tttcagcata tctaaagaac aaacctaatt 9540
ctccttccta ctttctagtt taatataatc ctaaaaatcc attaaaacat gactaattct 9600
ataaggcctc taacctacaa agggaagtag cattttgaaa agaatagttt tctctattat 9660
acctattcat gcagacttcc ttccttattt ctgacatact taacaaaaat catttagatt 9720
caaacagttt agctgcaggt gatattacag acaagtaatc ccagtgctct atctagtctg 9780
aggcaaaagg atttgagctc agtgccagcc tgttctatct acctggtgag ttccagtccc 9840
ataaataaac aaactaaaac aaccgttcct ctgttcctca gatgcgagtc gatcttgttt 9900
gatttaaata gtgtgtaatt attttctttt gaagctgcag gtgttatgtg ggctgtttta 9960
gactaaattc tctctttact gtggagtaaa gggtgctgtg attgtatttc atgttctctg 10020
cgagagcttg aacttgttgg gctaatcgct tgtctccatc ctgtctcccc acctgcgtaa 10080
aaagtatttt cctgtgagct gtacatgata gagcatatct acattgaaaa atgaacgagc 10140
atcaaaatgg atttgttaaa gtaaattttc tttttcttag gaaagacaag aaaatgtcca 10200
gaaaattgtc ttggaaggca cagagaggat ggaagatcag gtacagtgca tatcacatgc 10260
tgcctgtggc aggtcctctt tgcttatgtc ggtataaagt tggtgggtac ttctggtaag 10320
gacctgagga tacattcatt tgacggaagg agcctgaaaa tgagtattct tgttaagctg 10380
tatagaatga actgaataaa aatttctgca gcctaagttt gaattttaaa aaaatttaat 10440
tacatctaca aattagtatt tggccaccct ttttcaatca gcaagaatat gtttgaggtc 10500
atttatttgt agtaaaattg catgcagttt atttatttta ttgaaaatag gtttttttaaa 10560

ctatattttc tgattatggt tttccctcct ctgaatcctc ctagaacctc cacctaccca 10620
aatctatatc tgttctttct ctctctcatt aggatacaat caggcatgta aaataatagt 10680
agtagtagta gtaataataa tgtaaaataa gttaaagtaa aaacaaacca gagtaggaca 10740
acataaatag aagtagaaaa gagccaaata agaaattcaa gaaacacata tagacacaga 10800
cacaatattt gcatacacag aaattgcata aaaccgcaag actggaaacc ataatatgta 10860
tgtaaggtgg agtgggaagc cctgacagca cagtgagtaa agcactttca aaaacaccac 10920
tgactttgtg ttgtgttgcc tgtctgctgg gcatgaggcc tggccttaga gagtggtgtg 10980
tatacccagg aagacttaca taaacactta gcttttcatt tgtgacctga tagcaattgg 11040
aaatagtgtc tgggctaggc attccggctt attgccactt cccctcagca ctgaggcccc 11100
atctgaatcg gatccgtgca acccttgtgc atatgcagtt ttaaaagtta tcccttctgc 11160
aactatgctc acaggagttg ccgtcttaag ggagtgagca cacccctgag gcatggctcc 11220
aggggtgcag agccagccat aggcacagtt ttttttaaaa ggtttatgtt gtagttttga 11280
aactcaaatt tatgtgtatt tgtggcagat tgtttgaatg ttgaaatttg ccagtaacat 11340
cttttatctt cttcccttta gcctggcatg ccacccaccc tcatttgtcc ttgtcaaact 11400
ccagtaatta aacatggcta tgtggccttt tctctcattt tccttagcat ggctaaggag 11460
aatgggactt aaaaaataat aatcatcatt ttaagtatgt ctgagggttt gaggatatag 11520
tggtagaata tctgcctagc ttccatagct tgatcctaca tttgatccct ggcaaaacac 11580
acacacacac acatatacac acacataaaa tgacttttat aaagttagtg tgctgtgctg 11640
tgatgaacag tgccatagga aatattcttg gaaaagacct gaaactaaat gctctaaaag 11700
gtctaatctt tacttgcttg ctgatcgtta agcagagtct ccaagtataa agtcactttc 11760
accaacctct gcactggatt tctggagtaa ttagggagag tcatttcaat ataagaaaat 11820
ttagtaccaa ataaaatttt cattcagtga aattttgttt ttgaaagtaa gagcccactg 11880
tggtggtttg aatatgcttg gcccagggag tgtcctgtaa gatttttgtt gttgttgaac 11940
tccattgaga cttatgttga caataaatgc ctgagagtcc atgtctaaaa tgctgtacct 12000
gtctgaaccc aacggagata aaacttacca tttctgaaaa ggatgaggtg ttttatttac 12060
atagctgatg taatgtgctt gcaacagctc tattatgaat cttaatacta cttcagtata 12120
tcacagcact tcaggaaatt taacatacat tgtttaattc catgtcttaa ttgtatttgt 12180
aaacagacat ttcagcagtt actctaaaaa gtagaaataa tgagtggttg cttctggtca 12240
ttaggatgaa atattgaaat gataaaattt tctgggctgg agagatggct cagaggttaa 12300
gagcactgac tgctcttcca gagatcctga gttcaattcc cagcaaccac atggtagctc 12360
acaaccatct gtaatgggga tctgatgccc tcttctggtg tgtctgaaga caactacagt 12420
gaactcatac aaataaaaat aaataaatct ttttttaaaa atctatatct gcataggcat 12480
ttctagatta ggataaattt tccaaaggaa ataagcacct ccatgataag ggcattggaa 12540
atgaagcccc cgcccccacc cccggtctgc acgtgtgttg aggatgagat ctagggcctc 12600
cttatacatg ccaggcagct gttctgtcac caagtggaat ataatcctca acccttaatt 12660
tgaggttcta actttaaaat agatgtgagg ggtttaaata atcatttcat gaaacttaaa 12720
tgagcaagtt tattactgag gtgagtataa gtaattgata attttaaata tatttagctg 12780
agattgatag acacttggca atgtcagcat cttatttagg tgatcataaa ctgatgggag 12840
aaatggtaaa tgttaggggg tgtcgctcat gtcacacacc gcagttatgc tgcaaacaag 12900
atgccgggaa atagaaattc aaggtcttgt tttgcgggtg cagactcttc tgtctcactg 12960
attctatgtg gtaacttcag tatgcatttg gatagattat gtcccatttt gaatgtggaa 13020
gctggctgtt gagaggagac ttcctggtga attccttttt ctaagcatta ccatctgtct 13080
tagtcagggt ttctattcct gcacaaacat tatgaccaag aagcacttgg ggaggaaagg 13140
gtttattcag cttacacttc cacactgctg ttcatcacca aggaagtcag gactggaact 13200
taagcaggtc aggaagcagg agctgatgca gaggccacgg agggatgttc tttactggct 13260
tgcttccctg gcttgctcag cctgctgtct tatagaaccc aagactacta gcctagggat 13320
ggcaccaccc acaatgggcc ctccccccct gatcactaat tgagaaaatg ccccacagct 13380
ggatctcatg gaggcatttc ctcaactgaa actcctttct ctgtgataac tccagcctgt 13440

gtcaagttga cacacaaaac cagccagtac aacatctttt cacatttaat ttttctcact 13500
ttaaacgtgg cctttaacaa gcgcttataa aaatgcttaa gcttaaatgt tatttaagct 13560
taatatactt aatatacagc actgtagctt aaatgttgca tgtgagagta tatgataagc 13620
catgctcacc aaggaaaaga agcttaaaga gcataaaaac cctgacagcg gtttctgagt 13680
gggaggctcg gggactgtgc tgagcaattc caaccaaggg tgttttactc tctgcctcca 13740
tttgaaatgt ttttcctgca caacctaccc accctgtgat ttcgttcact cgattatgtt 13800
tgatctaggg tcagagtatc attcccatgc ttactgggga agtcattcct gtaatggagc 13860
tgcttgcatc tatgaaatcc cacagtgttc ctgaagacat tgatgtaagt gtcatgtatc 13920
ttttatgggt tcccttgagt ggtgagtggg tggatgtgtg gtgcatgtgc gtgtgtgtgc 13980
ttgcatactg ggaattgaac ccaagtcctc aggaagagca gccggtgctc ttaagcactg 14040
agccatctct tcagaacctc ttccaccagt ttctttgacc atttgttgag aatattccag 14100
tcacacattt tccgtgagta aatctctcta atgctgattt gtcattaagc tcagtctcct 14160
aattctgata gctaagaagg gtaaattatt aaaaagtgcc ctttactctt cctggccaat 14220
tccccttttgt tcttctgaaa agtgcataga cagcatcact ttatagatca ccttgatgct 14280
cgtgagaggg ctggctcgtg ctggctctag acttcggcac acttattaag agttctccca 14340
acactgtaaa cagactaatt tttatattgt gcattttaga tagctgatac agtgctcaat 14400
gatgatgaca ttggtgacag ctgtcacgaa ggctttcttc tcaagtaaga attttacttc 14460
tttttctgaa tgctaagtaa agcagattaa aaatcttaat gctcacccat gacaagattt 14520
acagggaaaa gatggtagaa aacctacttc ctccaattat ttagggtcaa catggcacat 14580
ttgagcttac acgtgttgtt ctcacccata caacagtggc atatctgaca ttactcttcc 14640
cacagtctaa aaaggcagag tttccgtagt acccagggaa gttctggtct gtgtttgggt 14700
ctggtttctt ctttcaattc tcactaagta taacccttag gaatctatca agttgagttg 14760
cattttaaat tcctgtgaat tcttcaggtc tagaaatgga aatcattcat attttagact 14820
gacatttttc atcttcttgt gtaatttaac atttaagaac ttgagctcta atatcagact 14880
gtctaggtta caactgggaa aacttggtga agctacccaa agctgaacct ccattttctt 14940
acctgtgaaa tgtgaacagt gataacagct agtttcttgg gtccttgtag gcaccaaatg 15000
acaggataat ataaagcacc taggacagtg gagccaatga gccaggagcc agtgtgccct 15060
attatatctg ctctaagaaa gacagtaagt ggaatagcca atactgactg tcttagtcag 15120
gctttctatt cctgaacaaa aaacatcatg accaagaagc aagctgggga ggaaagggtt 15180
tattcagctt acacttccac gttgctgttc ctcaccaaag gaagtcagga ctggaactca 15240
gatcaggaaa caggagcaga tgcagaggcc atggaggaat gttacttact agcttgcttt 15300
cttatagacc ccaagactac cagcccagag atggtcccac ccacaaggga ccctgccccc 15360
ttgatcacta attgagaaaa tgccccacag ctggatctca tggaggcatt tccccaactg 15420
aaactccttt ctctatgata actccagcct gtttcaagtt gacacaaaac cagccagtac 15480
gctgaccgag cagctgtgtg ttcctctgca gggctgtgtt ctctgtttgt ccctcatctc 15540
ctgttgtagt ctcctttaca gttacagact gtcatcagta acgagagaga agtgaatagg 15600
attttgttaa agtgtttact tctatgtcac attcccttcc tataataagc tcacagtgaa 15660
ataccaggtg accgtgctta acggcatcta ttacctaact ggggtatctt tttccttaaa 15720
atggatttaa ttttatgtgt gtttgaatac ctgcatatgt gtatgtacac catatttatg 15780
tatgcctggt acctgaaaaa gggaaaagag ggctttggct ttcttgaaac tagatggttg 15840
tgagtctcca tgtgggttct ggattgtctc tgcaagagcg gcaggcacac tttagcagtg 15900
agccgctcct gtcccgagtt gtcttaagac ctgtgaaagg tccctaaaaa atgcagggtt 15960
ttacccgaat aaaagatgac atcatgcaga tggctttggt gttcatcaag ctcttgtgtg 16020
ttgtcctaac cttgctgggc tttgtcgttg tgaagctgta actccgtcaa tgttttcctt 16080
acctacagtg ccatcagctc acacctgcag acctgtggct gttccgttgt agttggcagc 16140
agtgcagaga aagtaaataa ggtaattcgt tctacagttg aacatgatct gacttttatc 16200
atcactagca tatcatacat tatcatctaa acagtaggct gcaattgaaa taaccccata 16260
gtataaggaa gcaatgtaat tttaccaaat ttctctgaca ccctctagca gaactgactc 16320

taatagaatg agtaagaatt caattaccaa attaattttg atactctttt ttatttttgt 16380
tattactttt ttattttatt ttaattaggt attttcttca tttacatttc caatgctatc 16440
ccaaaagttt cccataccct cccacccact cccactcccc tatccaccca ctccccttg 16500
gccttggcgt tcacctgtac tgagacatat aaaatttgca agaccaatgg gcctctcttt 16560
ccaatgatgg ccaactagac catcttctga tacatatgca gctagagaca cgagctccag 16620
ggggtactgg ttagttcata ttgttgttcc acctaaaggg ttgcagaccc ctttagctcc 16680
ttaggtactt tctctagctc ctccattggg ggccctgtga tccatccaat agctgactgt 16740
gagcatccac ttctctgttt gctaggcccc agcatagcct cacaagagac agctatatca 16800
gggtccttt agcaaaatct tgctagtgtg tgcaatggtg tcagcgtttg gaagctgatt 16860
atgagatgga tccccaggat ggcagtatct agatcgtcca tcctttcgtc tcagttccaa 16920
actttgtctc tgtaactcct tccatgggtg ttttgttccc aattctaaga agggacaaag 16980
tgtccacact ttggttttca ttcttcttga atttcatgtg ttttgcaaat tgtatcttat 17040
atcttgggta tcctaagttt ctgggctaat atccacttat cagtgagtac atattgtgtg 17100
agttcctttg tgattgggtt acctcactca ggatgatgcc ctccaagtcc atccatttgc 17160
ctaggaattt cataaattca ttctttttaa tagctgagta gtactccatt gtataaatgt 17220
accacatttt ctgtatccat tcctctgttg aaggacatct gggttctttc cagcttctgg 17280
ctattataaa taaggctgct atgaacatag tggagcatgt gaccttctta ccggttggaa 17340
catcttctgg atatatgccc aggagaggta ttgtgggatc ctccggtagt actatgtcca 17400
attttctgag gaacggccag actgatttcc agagtggttg tacaagcttg caattccacg 17460
aacaatggag gagtattcct atttctccac atcctcgcca gcatctgctg tcacctgaat 17520
ttttcatcgt agccattctg actggtgtga ggtggaatct cagggttgtt ttgatttgca 17580
tttacctgat gattaaggat gctgagtttt tttttcaggt gcttctctgc cattcggtat 17640
tcctcaggtg agaattcttg gtttagctct gagccccatt tttaatgggg ttatttgatt 17700
ttctggagtc caccttcttg agttctttat atatattgga tattagtccc ctatctgatt 17760
taggataggt aaagatcctt tccaaatctg ttggtgacct ttttgtctta ttgatggtgt 17820
cttttgcctt acagaagctt tgcaatttta tgaggtacca tttgtcgatt ctcgctctta 17880
cagcacaagc cattgatgtt ctattcagga atttttcccc tgagccaata tcttcgaggc 17940
tgttccccac tctctcctct ataagcttca ctgtctctgg ttttatgtgg agttccttga 18000
tccacatgga tttgacatta gtacaaggaa ataggaatgg attaatttgc attcttctac 18060
atgatatccg ccagttgtgc tagcaccatt tgttgaaaat gctttttcc actggatggt 18120
tttagctccc ttgtcaaaga tcaagtgacc ataggtgtgt gggttcattt ctgggtcttc 18180
aattctattc cattggtcta cttgtctgta tataccacta ccatgcagtt tttatcacaa 18240
ttgccctgta gtacagcttt aggtcaggca tggtgattcc accagaggat cttttatcct 18300
tgagaagagt ttttgctatc ctaggttttt tgttattcca gatgaatttg catattgccc 18360
tttctaattc gttgaagaat tgagttggaa ttttgatggg gattgcattg aatctgtaga 18420
ttgcttttgg caagatagcc atttttacaa tgttgatcct gccaatccat gagcatggga 18480
gatctttcca tcttctgaga tcttctttaa tttctttctt cagagacttt aagttcttgt 18540
catacagatc tttcacttcc ttagagtcac gccaaggtat tttatattat ttgtgactat 18600
tgagaagggt gttgttttcc taatttcttt ctcagcctgt ttatcctttg tatagagaaa 18660
ggccattact tgtttgagtt aattttatat ccagctactt cattgaagct gtttatcaga 18720
tttaggagtt ctctggtgga attcttaggg tcacttatat atactaccat atcatctgca 18780
aaaagtgata ttttgacttc ttcctttcca atttgtatcc ccttgatctc ctcttgttat 18840
cgaattgctc tggctaagac ttcaagtaca gtgttgaata gggaggaaga aagtggacag 18900
ccttgtctag tccctgattt tagtggggtt gcttccagct tctcaccatt tactttgatg 18960
ttggctactg gtttgctgta gattgctttt atcatgttta ggtatgggcc ttgaattcct 19020
gatctttcca agacttttat catgaatggg tgttggattt tgacaaatgc tttctcctca 19080
tctaacgaga tgatcatgtg gtttttgtct ttgagtttat ataatggatt acattgatgg 19140
atttccgtat attgaaccat ctctgcatcc ctggaataaa acctacttgg tcaggatgga 19200

tgattgtttt gatgagttct tggattcagt tagtgagaat tttactgagt atttttgcat 19260
caatattcat aagggaaatt ggtctgaagt tctctatctt tgttggttct ttctgtggtt 19320
taggtatcag agtaattgtg gcttcataga atgagttggg tagagtacct tctgcttctg 19380
ttttgtggaa tagtttgtga agaactggaa ttagatcttc tttgaaggtc tgatagaact 19440
ctgcactaaa cccatctggt cctgggattt tttttggttg ggagactatt aatgactgct 19500
tctatttctt taggggatat aggactgttt agatcattaa cctgatcttg atttaacttt 19560
ggtacctggt atctgtctag aaacttgtcc atttcatcca ggttctccag ttttgttgag 19620
tatagccttt tgtagaagga tctgatggtg ttttggattt cttcaggatc tgttgttatg 19680
tctccctttt catttctgat tttgttaatt agaatacttt ccctgtggcc tctagtgagt 19740
ctggctaagg gtttatctat cttgttgatt ttctctaaga accagctcct tgattggttg 19800
attctttgaa tagttcttct tgtttccact tggttgattt cacccctgag tttgattgtt 19860
tcctgccgtc tactcctctt gggtgaattt gcttcttttt gttctagagc ttttaggtgt 19920
gttgtcaagc tgctaatgtg tgctctctct agtttccttt tggaggcact cagagctatg 19980
agttttcccc ttagaaatgc tatcattgtg tcccataagt ttgggtatgt agtggcttca 20040
ttttcattaa actccaaaaa gtccttaatt tctttcttca ttccttcctt gaccaaggta 20100
tcattgagaa gactgttgtt cagtttccac gtgaatgttg gctttctatt atttattttg 20160
ttattgaaga tcagccttag tccatggtga tctgatagga tgcatgggac aatttcaata 20220
tttttgtata tgttgaggct tgtttttctg accaattatg tggtcaattt tggagaaggt 20280
accatgaggt gctgagaaga aggtatatcc ttttgtttta ggataaaatg ttctgtagat 20340
atctgtcaga tccatttgtt tcattacttc tgttagtttc actgtgtccc tgtttagttt 20400
ctgtttccac gatctgtcca ttggtgaaag tggccatctt tatagtcact gaagacatac 20460
aaatacatat tcatatcaac tggaacaaac ctaatttctt tttaaatgtt ttacatggaa 20520
ataagttagg ggttgttatt tgcattacaa agttactcat ccctttcctt cttttctttt 20580
ttttttttttt ttttttttttg agaacaagcc tgtgtactta tatgaacttt aatttgccaa 20640
attcataatt cttattcaat catttatgac agaatgctaa aactctcatt atattttagc 20700
taggcattta gagctgttat gtgtaacccc aaaaagtagc tttccacttg agatgctgaa 20760
ggccttgggt tccgtgggct gtcatcatgg ttggctgtat gaaaagagaa aggctccatt 20820
gtttgggcat cacttaaata ttttttcacc tttcatcttc ttttaggtta agtagcttgt 20880
ccttgatcat ttcatttttg agagacaact tgccactact ctagttgaaa agtgctgtct 20940
tgacgctgtc tctggctgtg gtcagagtcc agcagagctg cacagctggt tacctttctc 21000
tgtacagctc taggccaact cttcttactg gcgaccattt ctaaatccac cattcacttg 21060
ttccccatga aagtgagtag ggtttttttct gtggaagatt ttgggcagtc ctgttgccac 21120
tttgcatcag acaatagttc cctcattgaa acacgcagtt tattctccag agcggtctgc 21180
ccactccaaa ggcagtaggt gctgggtaga gatatgccaa gtatcacact aggctatgac 21240
tgctcactca gatcactcgg atgaagcttt catggccaaa tacagttgag aaagaacaaa 21300
tattcttcac ttagagagca acaagagtta ttcaagtgta acaagttctg agattccatg 21360
cagttgattt accagctact tcctaaactt aactggccac aaaatccctt tgtaagcagt 21420
atgttgtttt gacccatgcc ctgtcaaagg atactcctta cttgggaact gttttaatga 21480
tggcaacaaa aatttctatt taaatttatt tcataagcaa gcaaagatct ttttacttca 21540
cattccaatg ttgactcttt tcctctagat agtaagaacg ctgtgccttt ttctgacacc 21600
agcagagagg aaatgctcca ggctgtgtga agcagaatcg tcctttaagt acgaatcggg 21660
actctttgtg caaggcttgc taaaggtaca cttgccgatc atttatcatg tgtgacgcaa 21720
caagtagaga tggagggtac aaataatcac tgagaggctt tggaaagtat attgttagca 21780
tttaatgtct catagtttta gttgtctggg tactggtttg ttttcatcat tctgagcatg 21840
aagtgtatgt cttagggatt tatagttcgt atcatgtatg aaacaccatg gggtaatatt 21900
tatatttcac ttggttccct ctagctatgt gtctggcccc agtgctttcc ttgtaaatgc 21960
atgcttgaat cagactgagc tgatatgata atgttgatgc tccttttgct tactgagtgg 22020
ctatgaatat gcaccatact tactcattgt aagaaattaa aatgtctctt aaggatgtaa 22080

acatagcaaa atgaagcaaa acaaaagcga tgctgtttta ggtaccctaa ctgaccttgt 22140
gtattcaagg agcattccta cttctgtgat gcaaaagctg tctacactgg gcagatctac 22200
aaccagcatt aaaccaaata gggaatcact gaaatcacgt tatcaaagat gagaaacaag 22260
ataataatgt ctactttcac ggcttttatt caggtctagt gctataagtt tttgccaaaa 22320
caaaaatgaa aacatagact ctgggctgag gctttccctt agcagaaaag tgcttacttg 22380
ttgtgtccgg ccagcagatc acagcctggg ttctagcctg gaaaggcatt ttggaaacct 22440
ggaagagaag aggggctagg taacgagaga aagaacggag ccaagtcaaa agcaactctg 22500
atcaaagctc aattttacta tatcagcacg cagttataaa ggaggggaag ggggggccaa 22560
tagcaaggcg gcaggttcca gcagtgggcg tggcagaccg attgagccgg caagctcctt 22620
ccaggtgtaa acagtggagc cctaaggctg ggggagggga ggctacactt agcatgcctg 22680
atgccctaga tgccacctaa atgacaaatc cagtccagta caggatgtag agcacccccc 22740
cccaaaaaat tatttttttt gtataccaga aatgaaattg ctgagaaaaa aaaatgaaga 22800
ccataattat actcccagta gctacaaact aaacagcccc atagatgaag tgagtgatgt 22860
ctgctgtgac aattatgaaa tgaaagaagt aaagatgaac aaatgaaggg aagacatcca 22920
gtactcagga ctgaaagact gctgctaaaa tgcctatcca acccagagct ctctgcagac 22980
tctggacaga tccgctctag atgtgaagat ggtctttttt ttttttttt ttttttggtt 23040
tttcgagaca gggtttctct gtgtagccct ggctgtccag gaactcactc tgtagaccag 23100
gctggcctcg aactcagaaa tccgcctgcc tctgcctccc gagtgctggg attaaaggcg 23160
tgcaccacca tacctggctt tttgtgaaga tgttcttaac agaactagaa agaagtaccc 23220
cttggtttgc tgcccttctg atgcagtatc cccaaaggct cgcatgcact gaacatttca 23280
tcttacctgg tgccactgtt gggaagtgat ggaaatgcga ggaattgtag cctcgttgag 23340
atgtttctca ttaaggcact gggggcatac ctatggagca tacagtagga acctggtttg 23400
caacctctcc cctctccatc caggctctcc cctgtgcacc tggccttggt gttctgccac 23460
tccatgaacc caaagtaaag tggactatgc ccttagactg taacagtgag tcagaagaaa 23520
catttcctct ttaaagctga gttttctggg tgctttgtca tgttaatgga gtctgattag 23580
tacagaccct gagtaggcag ggcaatctta tgcagaaaca tcaaagctgg tagcatagac 23640
atacctaatt tcacaataga cactgatgga ctcagtctgg agtacttaca gtaagaatat 23700
acagcagaga tacggagctc tcttacagtg gtgctctggg agaactggcc gtcctgtgaa 23760
gaaaagccag agtggctcat tctcaccaga cacaaactga gctcataaga cgcttgaacc 23820
tgagatcctg gtcagcagcc actagaagaa aacttaggag aaaccattca acacgtcagt 23880
ctggggaaaa gggtggtttt ggttttggtt ttggtttttt agtatattcc ccaaatcaaa 23940
aacaacaaaa cccaaacttg acagatgaca tcacactgca aagcttttgc acaaccaaga 24000
aagcaacctg cagagtgcag taataaccca cagaaggaga ggagatactt gtgggcagtt 24060
catcacacag gtcaatataa gcaagtactg atagtgtggc catctccaaa gaagatatga 24120
aaataactgg tatatatgaa gtagtactta gcattgctgc gtatatggta aattcaaaac 24180
catgatgaga tattgcccca cttagatgga tattatcaaa acaacatcaa aaagtgacaa 24240
atgctttcaa ggatatgggg aaagtgtact tgcaggaatt taaattatta atttgccatt 24300
caagaggata ggatggcagt ttaaattaaa aaactagaag tggtagagca gtcgcctaga 24360
acatacaagg ttcagcacta taataaatga gcaattagac atttgaagca acaatctcac 24420
cactaggcaa gtcctaaaag aaatggactc gcttcttctt cttcgggaaa acaccaaatg 24480
gcagatgacg ccggtgcagc gggagggccc agaggacctg ggggctcagg attaggaggc 24540
cgcggcggct tccacggagg attcggcagc ggtcttaggg gccgtggtcg tggccgaggc 24600
cgtggccgtg gtcgaggccg cggggctcgt ggaggtaaag ctgaagacaa ggagtggatc 24660
cccgtcacca agctgggccg cctggttaag gacatgaaga tcaagtcctt ggaggagatc 24720
tacctgttct ccctgcgcat taaggagtct gagatcattg atttcttcct gggtgcgtcc 24780
ctaaaggatg aggttctgaa aatcatgcca gtgcagaagc agactcgggc tggccagcgg 24840
accaggttca aggctttcgt cgctattggg gactacaatg gtcacgttgg tcttggtgtt 24900
aagtgctcca aggaggttgc tactgccatc cgaggggcca tcatcttggc caagctttcc 24960

atcgtccctg tgcggagagg ctactggggg aacaagattg gcaagcccca cactgttcca 25020
tgcaaggtga caggccgctg tggctctgtg ctggtgcgtc tcatccctgc ccccagaggc 25080
actggcattg tctctgctcc tgaagctcct gatgatggcc ggtatagatg actgctacac 25140
ttcagccaga ggctgcactg ccaccctggg caactttgct aaggccacct ttgatgccat 25200
ctccaagact tacagctacc tgacccccga cctctggaaa gagactgtct tcaccaagtc 25260
tccttatcag gaattcacgg atcatcttgt gaaaacccac accagagtct ctgttcagag 25320
gacccaggct ccagctgtgg ctaccacata agggttttta tatgagaaaa ataaaagaat 25380
taagtctgct gaaaaaaaaa aaaaaagaaa gaaagaaaga aaagaaatgg actcggtatg 25440
tggatgaagc ccaggcacct tcatctgtgt tgcagcacga gtcaccatgc aggatcagtc 25500
taaacgccca tgcacaaatg aatggtacat agccacagtg aagtgtttga ccacaaaaag 25560
gaaagtcagt tgtgataagt gaaacaagcc aggcacagaa agataaatgc tgcatgttat 25620
cattatgtgt aaaggctaaa acgtttatct catacaagta gaaggtaaat acggagacta 25680
ccagaactta taaagagttc taggaaaaag ctatagagag gctcagggtt gaataactaa 25740
aattatacct aaaataacta aaaggatagc ttacaatatt ctgtagcact gtagaataat 25800
tgtgacagtt tgttgtattt ttctggtttg tgtatgtggg agagaaagta tgtggacaga 25860
ggttgatatc aagtgtctga ctctgcactg cattatttta ggcagggtct ctctctaacc 25920
attgaatgga ctggctaggc agtggtgccc taacatctac ctgtccgtac atctcccaat 25980
actaggttat aagtacactg ggttttaagt acaggctata ggtatagata taggctacag 26040
gtatagatat aggctgctgc aactgattac atgggtgctg ggaacctaac ataggttggg 26100
tcctcatgtt tacacagaaa tcagtactgt gcctactgag tcatttcccc agttctagta 26160
tttgtttttt aaatagctag taattggaat tgtgaatgtt cctaacaaaa gaaaatgata 26220
actatctgag atgctagtta tgataccctg agtgaatcac actttgtgtg catgtactga 26280
aattcattgt accctgaaaa tacaaaaatt gctctgtgtt gattggctag atgcatgtgt 26340
attagtcagc aatctctaga gtaataaaac ttagatatat gggatgtatt agacttttgg 26400
ccttacaggc caagatccag ctaatccatc agtggcaggc tgtgaacagt aagtctaaga 26460
atccaatagt tgttcagtcc acaaggccgg gtggctcagc tgccttctgt atacagtgga 26520
atcccaaaga aataggcgcc aaagctagtg aggaatggtc ttgctagcaa agcgaaggtg 26580
aaggtaatca ggcagaagac aagaccttcc tttttccgtg tccttatata ggctcctagc 26640
agaacaagtg gcccagacta gatgtggatt aaatgttttg ggtttggttt ggtttgattt 26700
ggtttggttt ggtttggttt ggtttggttt ggtttggttt ggtttggctt ttcgagacag 26760
ggtttctctg tatagccctg gctgtcctgg gttgtagacc aggctggcct caaactcaga 26820
aatctcttgc ctctgcttcc caagtgctgg gattaaaggc gtgcacacca ctacgcccgg 26880
ctcaatagca ttaaatggca tgtcttttcc tatctcaaat gatctggatt aaaagagtgt 26940
cttcctacct caaaggtctg gattagaagt ggatctttct acttcagatt aagttaaact 27000
ctctcacagg tgtgccctct acttttggat ttttggttct agatggagtc aacatgacaa 27060
ccaaaagtaa ctattacaag tccacccaat atcaacttga tacacaatca tatctcctta 27120
tgtcataatt aatttccaaa tgaaaacaat aaccatgtca taaaaacacc taaacatgaa 27180
taactattcc acatacaatc agaaatgcat tcattatata tttaaccaag tcctaattat 27240
gcctaacgtg atataactat tcttcataca acagcaaaca tgataaattt acaataggtg 27300
gcaatgtctt attcttttaa tatctcaaac ttaaatatga taaccattga tgttatctta 27360
attgatgtta tatcatatga taaagaaatt gatgaaagaa agcacaaatg tctgtataaa 27420
tgctttctta agaaaatagg acagaaactc tgtcaattat aatcatcttt tctgcaacta 27480
gtcatgtggc cttagtattt ataactacct tcctctgcta aaccattttg tattttctcc 27540
acccttggca agaacctcag caggtcttgg ctcttttcct ggaggagtga cccatacctt 27600
cattccttac atgtatgtgc cctttgtcat cctgcctgga ccaggttgtt gtaacattga 27660
ctttaatcac aggacatcgt agcaccaaca catgccccaa aggatctcct gccctataga 27720
cataaccttt cttacctcca tagtggggag gcagtcccag tcctccttgg tagtctgcat 27780
cagtcacgcc tcctaacact gttattcctt tcttagccgg ttgacttaag ggcatcagaa 27840

ggccaaagtt gccagaggaa aatctgagct tccagttcaa tgaatgtaat gttgttctag 27900
gcaagcagaa ctgaaggtct caggaatagg aagcaaacac ttcccatgga tcactacagg 27960
gtgagagtga gtagaattat tctcttttct accacttgac tcctggacct atggatcctg 28020
gtatcaaaga aaatgtctca tatattgtac actgattcag agcatgcctt ctggaaaacc 28080
ctgccccagc ccttcatact gctgccatca aattgtcacc tgtgtcttcc tggtaccaac 28140
ttttgtcctg gttagggtta ctattgctgt gaggaaacac catgagcacc aaagcaactt 28200
ggggagaaat gggtttattc agcttatgcg tctacatcac agctcatcat caaaggaagt 28260
cagaacagga gctcaagcag ggcaggaatc tggaggccgt ggaggaaagc tgctgactgg 28320
ctcgctccct aggcttgctc agactgctta tagaactcag gaccaccagc tccagggtgg 28380
ccccaccccg caatggattg ggccctccct caggaatcac aattgcccca cagacttacc 28440
tacagcctag gcattttgga ggctttgagt ctgcctcctc tctgatgatt ctagcttttg 28500
tcaagttgaa gcaaaagtag acaggcctta aactcacaac aacccacctg cctcaatttt 28560
ctgagtgcta atattatatc aatttaaaat ttaaatataa catataaagg gcaatagaaa 28620
ggactagatt catgtaatgg atacaagtta tggaagatgt gtgtgtgtgt gtctgtctgt 28680
ctgtgtgtgt gtttctagtt taattctgtc atgatttttt tcttgtaggt ggtaggtgag 28740
tgcatggaat acatttgata ctgaaagggt aaattgaatg tggagcctca cagcttctgt 28800
tccacatgcc tatgataacc gtagaaattc atggattagt atagacgttg agtctggtta 28860
attttggtgt gtgatattta tatatatatg tatatatata tgtgtgtgta tgtatgtatg 28920
tatgtatata tatatatgta tatgtgtata tatatatata tatatatata tatgcaagat 28980
ttcttataat taagtttaca aaattaaaaa ctatcttaaa aattgaattc ttgcaaataa 29040
aaatttagct tttggtgatt ggattcttaa tatggttgat gtttacctag aaagttaaaa 29100
gccctgagtt cagtctccac tttcaccccc aaaatgaaaa tcagcttttg ggtttcagat 29160
catgagctca gaattaaaga aaacacattt ctaactttgc ttttacaaat cttaatttta 29220
ccaatttcct ttaaagtcac aatgagatac acagtacttc ctagcacccc ttgttcaatt 29280
agataatgtg atttctgaaa gagctccctc tacacagggc acagggcagg tgcaaaactg 29340
tgattgggtg aaatacctgc gagctctcca agcaaagcca ggcctatttg ctttagctgc 29400
cacatcgggt tcttagaccc gacatccctt cccacctgta tcctccctaa ttccttccaa 29460
ccccacaaca ctaggtagga gagaaagaag gttagtggtg gaagtttgca cacatctttt 29520
tagactattt cctactgatt aggggtgtta ggtccttgag acaagtccag tcttcattgt 29580
caggatatct ccaacttctt cttctcatct ctttgctcac aaagtttatc acaagttgat 29640
aaactacaac aacaggaacc agcagtagca aggacatcag agttgtatag ctttccagaa 29700
aatactttga tatacagtaa ttatcctagc ctttaagagt gaaagatttg gcagcctctg 29760
tgttctacac tcagcataat accttgtata ctgcaggtat ttgctgcatg gtaagtggct 29820
gcccagctac ctagaaagag gtaaatactt ttctattaac atacatattc atttagatat 29880
aggaagaaga taaaacaatg gagaaaggca gtcataattt tacagaccag caagtaaacg 29940
cattaacttg gcataggtct ttgtagtctt tttctgcagt gcgtatttcc tgcagtgccc 30000
acaccctaca gttggattgc acgtggcatg ttctgaccca ctttttatgg tatactgtgt 30060
actgtcactg tcaacacaaa tggtagtggc tggattttta tacagtatca gcttgaaggt 30120
tatttctgaa caagccctgt accagattca caggaatatg catctcttat cattactata 30180
ttcttttaac aattgcttct ctcagttggc atgtggtcag tgagttctct cttccttctg 30240
acaggatgca acaggcagtt ttgtcctacc cttccggcaa gttatgtatg ccccgtaccc 30300
caccacgcac attgatgtgg atgtcaacac tgtcaagcag atgccaccgt gtcatgaaca 30360
tatttataat caacgcagat acatgaggtc agagctgaca gccttctgga gggcaacttc 30420
agaagaggac atggcgcagg acaccatcat ctacacagat gagagcttca ctcctgattt 30480
gtatgtgacg cttggcctta ggtgtcattg ttaaacaaca taaaacttct catttatgag 30540
taaaaacagt gcaagttgta tttaaaagaa aagaaatatg acaagcacat actcaggcac 30600
tttttcttta ttttcttaac tttaaggttt ttttttttt aagatttatt tattattata 30660
tctaagtaca ctgtagctgt cttcagacac accagaagag ggcgtcagat ctcattacaa 30720

atggttgtga gccaccatgt ggttgctggg atttgaactc aggacctttg gaagagcagt 30780
cagtgctctt acctgctgag ccatcttgcc acccccaact ttaaattttt tatactatta 30840
tttttagaca gtctcactgg gcctaatgac ttacataggt ggcctggaac tcactatata 30900
gatcaggcta gccttcaact cccagatatc cacctgcctc tgccacccaa atacttggat 30960
taaaggcgtg tgcctccata cctagcctaa atcttcattt cttaaaatac tgttttgcta 31020
agataggtaa agatttcctc ttaaaaataa atacttagca aatatatacc gatctcctaa 31080
ttacttaatg aagggccagc ttaatagtta tcagtcagtt atcagtgcca gcccctactg 31140
ctgggaattt agtgtataac gttcattgta tggtagactg aagtaattct aagtattttt 31200
ttcttgggtg tgactatcaa acacagaaaa gtatttgaaa tttataaaga gaacaggttt 31260
tttctttgca ttttatattt tgctatttat ttcttaccag aagatgcgag cagcaaagta 31320
aaaggcagta agtgctgatg ggtttggagg aacttgggat tttaattata aaacttcaag 31380
aaagcatttc aatggtgttc tagagtctaa aaaagaatag tgagacccta ttcctgttct 31440
ctccgatcaa ccaagagctt gaaatggtgc tagtccttag tatacactga aaagacgcta 31500
agtgtggtca tcccggttgg agggctttag gaagcagtga ccctggacca atgggtgtca 31560
ccgtgtgtct gaagaagaaa gcagagctga aacaagaggc gcatggtagg gacaccagca 31620
gccacagtaa actgctgccc agaggtccct gtgtggggct gcagaattaa aagaacccat 31680
tctacacagc tctgctgtgc tctgttagtg ctgagaaagg ttgagaggaa ttgtttcaga 31740
agaggaatcg ttcaaattga actcttatgt cactagttca catactggca atcttggaaa 31800
acatagaaat tttctcactg agtctgcgtg cctgcgtctt cctcgtgact aatatacttg 31860
aagtcctgtt tatttttta gttgattgtt tagaatctct tctcaggaaa tgaggtaaac 31920
ttgaatggat ttgcaccatg ttagtgtttt tgttttgaat atgtttgttt ggaagatttg 31980
aagaaaaagc aattgttcag ctattctggc atgacaaaat catgtcatga attttagaat 32040
tttatttcca gttctaagta aatgttttga atataaaatt gtcagaaata ttttcagcca 32100
caagattata tcttctatta ttgtgggctc atgatagtat cagtgtggtt taaataatat 32160
tcacttttga gtctgggagg tttgaggttt cagattcagg gactcacaca ctgggcaatt 32220
actgtaccac tatgcagttg cttattagta ccacagagta attcccagtt aagttacttt 32280
taattttaac ctttttaaga taaaagcagt ctgatgatac attaaagtcg gacatttcct 32340
tgaagatagt ctttcctttt ccagcttttg tgatccagat ctcattcagt aaagcagaaa 32400
ttgggaaata gtggacttaa gttctaaggg acccacaaac cccgtgactg tgctgtccgt 32460
tttcagccag taaccatgaa gtgctggcgt cccttccagc gccccttttct ccatttggtg 32520
cactcatccc tcaaggctga gaggcgtgct gctctcctgt ctatttccct cttccccatg 32580
gttcctgggc agtgatgttg tgatctctac catctgagtc ttgctttgca tttatcttac 32640
tgtgaaaaat gttatatttt ccctctgaca tgaatataat agcctaggga aagacagaag 32700
taaaacactg aaagggaatg ggggctgaga aaaaaacagt cattagcttc tgtctggcca 32760
gcatgctgaa gtgggtcacc tcagttggcc attttgtctg aacgttacat gccagccaac 32820
cttagctgcg gtagtaataa gttatgctgc tggctcatac ttacagatgg taagtctctt 32880
gacctgaggc aaacgtgtaa ggtgacggtt ctaaacacac tgatggacag gcacatgccc 32940
tgcctggata gcctcaaaac acaaacagtg tacaaatgta cccttgcgtt aaagtggatc 33000
tatgtgcgtt tgtgtttatt ttctgtgcat taagtatgta tatgtatgtg tgtttatatt 33060
gtgcacattg agtatatgca tgtgtgttta cactgaatac tgaacccacg gcctcctgca 33120
aactaagtat gcattccaaa tgcacacatc tgtcttctta cacatctgtt tataaaactt 33180
caacttttt actagagcaa gaagttgtgg aatgtaactc tgtaaaaccg tttaatatct 33240
gaacctttt cttcttagga atattttcca agatgtctta cacagagaca ctctagtgaa 33300
agccttcctg gatcaggtaa atatgatgcc acccattgcc agacaaaaga acatcatata 33360
ttttctttta aaatatgtcc cacagtgcct acagaatata taaaaagcac caaagaatta 33420
aagtgctaga ggccttttcta aagtctgtaa acggattcct ctttgaatta ttaatgggaa 33480
atagcctgta tattaaccgt taaagcagca ttctccatcc tagtggctgc ttcaggtcca 33540
accctctgcc tttagaattt ttgtggttgg tgaagacagg ggtgtgcttt catttgtgtt 33600

aattgaattg aaaatattct taaaacttag gttgcttctg cttaaatggt agcatcctta 33660
ttgtctctgt ttttaaaagt atctgatgag taaacatctg gagatggtac tggattctat 33720
gcgacttgtt tctatacgta agcagagctt tgtcataata gcatgctggg aatcaggcca 33780
agatcctgtg ccatagacat agagttgaga tgaggagaac ctcgtgttca ctgggacttg 33840
tgggtctggg tctgtgtgag gtgaggacag cctgtaatcc caagtctctg aagctgaaaa 33900
gtcccctcct ctactccaca caacctgaag tcattgactt agttatttcc ataataaaat 33960
aaggagatat tttaaggtag aatacaagat ctaagtgcat taaactaggg aatctgaaaa 34020
ggggacagtg ggtttccaga catttgccgc taccagagtc ttgccctttg gaaatcggaa 34080
gaaatggctg taatgggtgt tgtgtgtcag atcctgtcaa caatgtcgcg gaagctgcac 34140
tgtcttgtgt ccctgcaggt cttccatttg aagcctggcc tgtctctcag gagtactttc 34200
cttgcacagt tcctcctcat tcttcacaga aaagccttga cactaatcaa gtacatcgag 34260
gatgatacgt gagtcctgct cctctagagg aaagccttta tgcattgaca gttgctgttc 34320
gttccctttg aacattgtct gtattataat gcgggggttt ttgtctcttt tgttttgttt 34380
ataggcagaa ggggaaaaag ccctttaagt ctcttcggaa cctgaagata gatcttgatt 34440
taacagcaga gggcgatctt aacataataa tggctctagc tgagaaaatt aagccaggcc 34500
tacactcttt catctttggg agacctttct acactagtgt acaagaacgt gatgttctaa 34560
tgacctttg accgtgtggt ttgctgtgtc tgtctcttca cagtcacacc tgctgttaca 34620
gtgtctcagc agtgtgtggg cacatccttc ctcccgagtc ctgctgcagg acagggtaca 34680
ctacacttgt cagtagaagt ctgtacctga tgtcaggtgc atcgttacag tgaatgactc 34740
ttcctagaat agatgtactc ttttagggcc ttatgtttac aattatccta agtactattg 34800
ctgtctttta aagatatgaa tgatggaata tacacttgac cataactgct gattggtttt 34860
ttgttttgtt ttgtttgttt tcttggaaac ttatgattcc tggtttacat gtaccacact 34920
gaaaccctcg ttagctttac agataaagtg tgagttgact tcctgcccct ctgtgttctg 34980
tggtatgtcc gattacttct gccacagcta aacattagag catttaaagt ttgcagttcc 35040
tcagaaagga acttagtctg actacagatt agttcttgag agaagacact gatagggcag 35100
agctgtaggt gaaatcagtt gttagccctt cctttataga cgtagtcctt cagattcggt 35160
ctgtacagaa atgccgaggg gtcatgcatg ggccctgagt atcgtgacct gtgacaagtt 35220
ttttgttggt ttattgtagt tctgtcaaag aaagtggcat ttgtttttat aattgttgcc 35280
aacttttaag gttaattttc attatttttg agccgaatta aaatgcgcac ctcctgtgcc 35340
tttcccaatc ttggaaaata taatttcttg gcagagggtc agatttcagg gcccagtcac 35400
tttcatctga ccacccttg cacggctgcc gtgtgcctgg cttagattag aagtccttgt 35460
taagtatgtc agagtacatt cgctgataag atctttgaag agcagggaag cgtcttgcct 35520
ctttcctttg gtttctgcct gtactctggt gtttcccgtg tcacctgcat cataggaaca 35580
gcagagaaat ctgacccagt gctatttttc taggtgctac tatggcaaac tcaagtggtc 35640
tgtttctgtt cctgtaacgt tcgactatct cgctagctgt gaagtactga ttagtggagt 35700
tctgtgcaac agcagtgtag gagtatacac aaacacaaat atgtgtttct atttaaaact 35760
gtggacttag cataaaaagg gagaatatat ttatttttta caaaagggat aaaaatgggc 35820
cccgttcctc acccaccaga tttagcgaga aaaagctttc tattctgaaa ggtcacggtg 35880
gctttggcat tacaaatcag aacaacacac actgaccatg atggcttgtg aactaactgc 35940
aaggcactcc gtcatggtaa gcgagtaggt cccacctcct agtgtgccgc tcattgcttt 36000
acacagtaga atcttatttg agtgctaatt gttgtctttg ctgctttact gtgttgttat 36060
agaaaatgta agctgtacag tgaataagtt attgaagcat gtgtaaacac tgttatatat 36120
cttttctcct agatggggaa ttttgaataa aataccttg aaattctgtg tatgttttag 36180
ttcattattt agggaaaacg ctgctgtgaa agggggcgtg atcagcttcc tattctgcga 36240
cagtcgtgtt gaacggaacc cattggtttt catcttcgct ccccccccct tggtttttcg 36300
agacagggtt tctctgtata gccctggctg tcctggacct cactctgtag accaggctgg 36360
cctcgaactc agaaatctac ctgcctctgc ctcccaagtg ctgggaggca gttgccccac 36420
caactagtct tctttttca aagaagatat ttaaagctaa cgaataatgc tagactctta 36480

catcttaaaa aaaaaagaag agaaaagaaa agaaaaggta atcacactgc ccagtgtgta 36540
gtgcatgctt ctacttccgg tccttgggag atgggggcag gatgagacgc tccagaccgg 36600
cttccaatac agagttcaag acccactgag ctacgtgagg ctacacgagc ctgcctttaa 36660
aaacataaag ctaaagcttt cttcttaact tccagtattg caccttgatt ccccccttcaa 36720
atttcacata caaaataatt cttaaattct cttttgaaaa atgttctact gaggccagag 36780
agacagttcg cttggtaaag gtgcctgttg ccaaacgtga taacctgagt taaatcatag 36840
ccccacatgg gggaggaaga aacccccgca gcttgccctc tgatgccatg tatgcactaa 36900
aacacgcacg tgtgtgcgca cacatttttt aagttcctat tacattgata gtaatataat 36960
ttaaactgat ttattctccc caagtcattg atacgggtgt ccaacgtaaa atccagcggc 37020
tgaacaaagc acttttaggc gctttaagtt ggaaagcaag aaacggagat tgacactgtc 37080
actccaagag aaaactcttc gtagtagcga gatcggctgt ggagtgaaga tgctcagagg 37140
ctgggaacgc acacagctca ggagtggata gcatccccca gcctcaactc ctaacactgg 37200
gaaagcgtag ggctctcaga tgaggaaaca aaaccataca aagctgctgc aagctaaaca 37260
gaaaaatagt ggcattacac taactgttgt ggaattgtac agaccgattc tcctcccaat 37320
ctgccgagtg tgggcggctt gagagaatga agagagctac tggcctcagg taacagtgct 37380
tcccacagga ctgtctcagg ctgccaccac cataaatagc attttagacg tgacagagct 37440
aaggcttgac acacagccaa aagctactca cattccattt catccccagc tgttctgtca 37500
tcgctaagca cagagcattc agcacagctc ttccctgtgg tgggtactca gcactgttga 37560
gttgaaagga ttgaaaaaac tcaagactat gttctcaaac atttttttaa gctcttttta 37620
aaaccacctt agaatgaaag cttttgactt cttattaaca tgcactaact tcatatacac 37680
atttagtgtt attgtacagg cacgaagcat actctggtca gaacctgtct cctttggtcc 37740
accctcccca ccgttttcag cttctattcc accttccata cgtctcaaga tccacatgtg 37800
agagggaaca ctcagagcct tgtctttctg tatctgggat atctcactta acatgatatt 37860
ctccagttct gttccatcca tttcattgca aagagcaaga tttcactcta cagccaaata 37920
acacatttgt ccatgtatat ccgtattttt ccttattcat ctgttgaatg gcacaagact 37980
gatatcatgg gtaatatcta t 38001

<210> 12
<211> 3435
<212> ДНК
<213> Rattus norvegicus
<400> 12

cgtttgtagt gtcagccatc ccaattgcct gttccttctc tgtgggagtg gtgtctagac 60
agtccaggca gggtatgcta ggcaggtgcg ttttggttgc ctcagatcgc aacttgactc 120
cataacggtg accaaagaca aaagaaggaa accagattaa aaagaaccgg acacagaccc 180
ctgcagaatc tggagcggcc gtggttgggg gcggggctac gacggggcgg actcgggggc 240
gtgggagggc ggggccgggg cggggcccgg agccggctgc ggttgcggtc cctgcgccgg 300
cggtgaaggc gcagcggcgg cgagtggcta ttgcaagcgt ttggataatg tgagacctgg 360
gatgcaggga tgtcgactat ctgcccccca ccatctcctg ctgttgccaa gacagagatt 420
gctttaagtg gtgaatcacc cttgttggcg gctacctttg cttactggga taatattctt 480
ggtcctagag taaggcacat ttgggctcca aagacagacc aagtactcct cagtgatgga 540
gaaatcactt ttcttgccaa ccacactctg aatggagaaa ttcttcggaa tgcggagagt 600
ggggcaatag atgtaaagtt ttttgtctta tctgaaaagg gcgtcattat tgtttcatta 660
atcttcgacg ggaactggaa cggagatcgg agcacttacg gactatcaat tatactgccg 720
cagacggagc tgagtttcta cctcccactg cacagagtgt gtgttgacag gctaacgcac 780
atcattcgaa aaggaaggat atggatgcac aaggaaagac aagaaaatgt ccagaaaatt 840
gtcttggaag gcaccgagag gatggaagat cagggtcaga gtatcatccc tatgcttact 900
ggggaggtca tccctgtgat ggagctgctt gcgtctatga gatcacacag tgttcctgaa 960
gacctcgata tagctgatac agtactcaat gatgatgaca ttggtgacag ctgtcatgaa 1020

ggctttcttc tcaatgccat cagctcacat ctgcagacct gcggctgttc tgtggtggta 1080
ggcagcagtg cagagaaagt aaataagata gtaagaacac tgtgcctttt tctgacacca 1140
gcagagagga agtgctccag gctgtgtgaa gccgaatcgt cctttaaata cgaatctgga 1200
ctctttgtac aaggcttgct aaaggatgcg actggcagtt ttgtactacc tttccggcaa 1260
gttatgtatg ccccttatcc caccacacac atcgatgtgg atgtcaacac tgtcaagcag 1320
atgccaccgt gtcatgaaca tatttataat caacgcagat acatgaggtc agagctgaca 1380
gccttctgga gggcaacttc agaagaggac atggctcagg acaccatcat ctacacagat 1440
gagagcttca ctcctgattt gaatattttc caagatgtct tacacagaga cactctagtg 1500
aaagcctttc tggatcaggt cttccatttg aagcctggcc tgtctctcag gagtactttc 1560
cttgcacagt tcctcctcat tcttcacaga aaagccttga cactaatcaa gtacatagag 1620
gatgacacgc agaaggggaa aaagcccttt aagtctcttc ggaacctgaa gatagatctt 1680
gatttaacag cagagggcga ccttaacata ataatggctc tagctgagaa aattaagcca 1740
ggcctacact ctttcatctt cgggagacct ttctacacta gtgtccaaga acgtgatgtt 1800
ctaatgactt tttaaacatg tggtttgctc cgtgtgtctc atgacagtca cacttgctgt 1860
tacagtgtct cagcgctttg gacacatcct tcctccaggg tcctgccgca ggacacgtta 1920
cactacactt gtcagtagag gtctgtacca gatgtcaggt acatcgttgt agtgaatgtc 1980
tcttttccta gactagatgt accctcgtag ggacttatgt ttacaaccct cctaagtact 2040
agtgctgtct tgtaaggata cgaatgaagg gatgtaaact tcaccacaac tgctggttgg 2100
ttttgttgtt tttgtttttt gaaacttata attcatggtt tacatgcatc acactgaaac 2160
cctagttagc tttttacagg taagctgtga gttgactgcc tgtccctgtg ttctctggcc 2220
tgtacgatct gtggcgtgta ggatcacttt tgcaacaact aaaaactaaa gcactttgtt 2280
tgcagttcta cagaaagcaa cttagtctgt ctgcagattc gtttttgaaa gaagacatga 2340
gaaagcggag ttttaggtga agtcagttgt tggatcttcc tttatagact tagtccttta 2400
gatgtggtct gtatagacat gcccaaccat catgcatggg cactgaatat cgtgaactgt 2460
ggtatgcttt ttgttggttt attgtacttc tgtcaaagaa agtggcattg gtttttataa 2520
ttgttgccaa gttttaaggt taattttcat tatttttgag ccaaattaaa atgtgcacct 2580
cctgtgcctt tcccaatctt ggaaaatata atttcttggc agaaggtcag atttcagggc 2640
ccagtcactt tcgtctgact tccctttgca cagtccgcca tgggcctggc ttagaagttc 2700
ttgtaaacta tgccagagag tacattcgct gataaaatct tctttgcaga gcaggagagc 2760
ttcttgcctc tttcctttca tttctgcctg gactttggtg ttctccacgt tccctgcatc 2820
ctaaggacag caggagaact ctgaccccag tgctatttct ctaggtgcta ttgtggcaaa 2880
ctcaagcggt ccgtctctgt ccctgtaacg ttcgtacctt gctggctgtg aagtactgac 2940
tggtaaagct ccgtgctaca gcagtgtagg gtatacacaa acacaagtaa gtgttttatt 3000
taaaactgtg gacttagcat aaaaagggag actatattta ttttttacaa aagggataaa 3060
aatggaaccc tttcctcacc caccagattt agtcagaaaa aaacattcta ttctgaaagg 3120
tcacagtggt tttgacatga cacatcagaa caacgcacac tgtccatgat ggcttatgaa 3180
ctccaagtca ctccatcatg gtaaatgggt agatccctcc ttctagtgtg ccacaccatt 3240
gcttcccaca gtagaatctt atttaagtgc taagtgttgt ctctgctggt ttactctgtt 3300
gttttagaga atgtaagttg tatagtgaat aagttattga agcatgtgta aacactgtta 3360
tacatctttt ctcctagatg gggaatttgg aataaaatac ctttaaaatt caaaaaaaaa 3420
aaaaaaaaaa aaaaa 3435

<210> 13
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Праймер
<400> 13

gggtctagca agagcaggtg 20

<210> 14
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Праймер
<400> 14
gtcttggcaa cagctggaga t 21

<210> 15
<211> 24
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Зонд
<400> 15
tgatgtcgac tctttgccca ccgc 24

<210> 16
<211> 22
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Праймер
<400> 16
tgtgacagtt ggaatgcagt ga 22

<210> 17
<211> 25
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Праймер
<400> 17
gccacttaaa gcaatctctg tcttg 25

<210> 18
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Зонд
<400> 18
tcgactcttt gcccaccgcc a 21

<210> 19
<211> 30001
<212> ДНК
<213> Macaca mulatta
<220>
<221> misc_feature
<222> (26113)..(26155)

<223> n представляет собой a, c, g или t
<220>
<221> misc_feature
<222> (28797)..(29186)
<223> n представляет собой a, c, g или t
<400> 19

aatctctaag caatttttg gggaagaaag aattgcaatt agggcatacg tgtagatcag 60
atggtcttcg gtatatccaa cgacaaagaa aaggtgggag gtttcgttaa aaaagagaaa 120
tgttacatag tacttttaga gaaaattcac tggcactatt aagggtctga ggagctggta 180
agtttcaatt ggtgagtgat ggtggtagat aaaattagag ctgcagcagg tcatttcagc 240
aactatcaga taaaactggt ctcaggtcac aacgggcagt ttcagcagct agacttgaaa 300
gaattacact gcgggagcaa tgtcatttgt cctgcatgct tttctacccc ctacccccac 360
ttttttagtt gggtataaca agaacgaccc aaattgtatg atcaactttc acaaagcata 420
gaacagtagg aaaagggtct gtttctgcag aagatgtaga cgttgagagc cattttatgt 480
atttatttct ccctttcttc atcggtgaat gattaaaatg ttctgtatga tttttagtga 540
tgagaaaggt taaacgccac tcatctgtag taagtgtaat ctacacactt gcagaccaaa 600
aggcataagg tttaaaaaac ctttgttttt ttacacatca aacagagtgg tataaatgct 660
actcatctgt agtaagtgaa atctatacac ctgcagacca acgacgcaag gtttcaaaaa 720
tctttgtgtt ttttacacat caaacagaat ggtacatttt tcaaaagttt aaaaaaaaaa 780
aaaatccaca tatcacaact agcaaaaatg acattcccca gtgtgaaaat catgcttgag 840
agaattctta catgtaaagg caaaattgca gtgactttac aagggacctg gggattcccg 900
cccacagtgt ggagctgtcc cctaccaggg tttgcggcgg agttttgaat gtacttaaca 960
gtgtctcacg gtaaaaacaa aacttcatcc accaaatatt tgttgagcgc ccactgcctg 1020
ccaagcacaa acaaaaccat tcaaaaccac gaaatcgtct gcactttctc cggatccagc 1080
agcctctgcg attaaggttt gcacacgcta ttgcgccaac gctcctccag agcgcgtctt 1140
aagataaaag aatgggacaa gttgcccctc ccccttcac gggcctcgtg cgtcaacgtc 1200
atcgcatata gaaaacacac agacgtaacc tacggtgtcc cgctaggaaa gagaggcgcg 1260
tcaaacagcg acaagttccg cccacgtaaa agatgacgct tggtgcgtca gccgtccctg 1320
ctgcccggtt ccttctctct gggggcgggg cctggctaga gcaggtgtgg gtttaggagg 1380
tgtgtgtttt tgtttttcct accctctccc ctctacttgc tctcacagta ctcgctgagg 1440
gtgaacaaga aaagacctga taaagattaa ccagaagaaa acaaagaggg aaacaactgc 1500
agcctgtagc gggctctgga gcttaagaga ggcgcgctag gcgccgggcc gtgggcgtgg 1560
tcggggcggg gtcgggccag gggcggggct gcggttgcgg tccctgcgcc cgcggcggcg 1620
gcggcggcgg cagcggaggc gcaggcggtg gcgagtgggt gagtgaagag gcggcgtcct 1680
ggcgggtgtc tgtttggcgt ccggttgccg ggaagagacg cgggtagcag ccggggctct 1740
cctcagagct cgacacattt ttactttccc tctcgtttct ctgaccgaag tcgggtgtcc 1800
ggctttcgcc tctagcgact ggtggaattg cctgcatctg ggccccgggc ttcgcggcgg 1860
cgcagggacg agggatggga atctggcctc ttcctcgctt tcccgcccgc agtgcgctgc 1920
cccagctgtc tccttcccgg ggacctgctg ggagcgctgc cgctacagac tcgagagaaa 1980
ggagcctcgg gcactgagag gcctcgcccg ggggaaggcc ggagggcggg cggcgggcgg 2040
cgagcggctc ctgcggacca agtctgggtt ctctgggaac ccgagacggt ccctgatggc 2100
gaggagatca tgcggggtgc tatgggggtg tggagacgtc tgcagaattt tagcccaagc 2160
ttctaaggag tgctgatgac ttgcatatga gggcagcaat gccagtcggt gtactcccta 2220
ttctgtggga catgatgtgg ttgcttcaca gctccgagat gacacagact tgcttaaagg 2280
aagtgaccat tgtgacttgg gcatcacttg actgatggta atcagttgca gacagaagtg 2340
cacagattac atgtctgtgt ccacactgga tcagtctggc cacgaggaac accacaggct 2400
ttgtattgag aaacaggagg gaggtcctgc actttcccag gaggggtggc cctttcagat 2460
gcaatcgaga ttgttaggct ctggtagagt ggttgcctgg ttgtggcagt tggcaaattc 2520

ctattcaaac tgttgccgtg cgtcaccagt taacaacaag ggtacacgat ctgtctggca 2580
ttacttctac tttgtacaaa ggatcaaaaa tactgttaga tatgattttt ctcagacttt 2640
gggaaacttt taacgtaatc tgtgaatatc acagaagcaa gactgtcata tagaggatat 2700
taataacctg gagtcagaat acttgaaata tggtgtcatt tgacacgggc tctgttatca 2760
ccacctttgc caagcccttt cacttgagga aaaccctcaa tcagttggaa actgcctcat 2820
gctgacagta catctgaaac aaaaacgaga gtagttacca cattccagat tgttcactaa 2880
ggcagcattt atctgctcca ggaaaacatt acaagcaact tatgaagttg ataaaatatt 2940
ttgtttggct atgttggtac tccaaaagtt gctttcagag aaacaaagta aaccaaggag 3000
gacttctgtt gttcacgtct gcccttgggc tctattctac gttaattagg tagttcccag 3060
gaggactaga ttagcctacc tattgtctga gaaacttgga tctgtgagaa atggccagat 3120
agtgatacga acttcacctc ccagtctttc ctgatgttta agattgagaa agtgttgtga 3180
actttctggt gctgtaagca gttcactgtc cttaaagtgg tcctgggcag ctcctgttgt 3240
ggaaagtgga ccgatttagg attctgcttg gctttggact gggagaaaat aaactgcatg 3300
gttacaagta ttgagagcca agttggagaa ggtggcttac acctataatg ccagagcctt 3360
aggaggcagg ggcaagagga tcactggaag tcaggagttc aagcccaacc tgggcagcct 3420
agaccctgtc tctacaaaaa attaaaaact tagccgggcg cggtggtgtg cacctgtagt 3480
cctagctact tgggaggctg aggcaggagg gtcttttgag cccaggagtt tgaagttaca 3540
gggagctatg atcctgccag tgcactccag cctggatggc aaaacgagac cctgtctcta 3600
aaaaacaaga agtgagggct ttatgatcgt agaaattttg cttacaatag cagtggacca 3660
accacctttc taaataccaa tcagggaaga catagttgat ttttaacaaa catttaaaga 3720
aaaagcaaaa cctcaaactt agcactctac taacagtttt agccgatgct aattaaggta 3780
atcatgtctg catatatggg attactttca gaaagtgtat tgggaaacct ctcatgaacc 3840
ctgtgcaacc ctgagcaagc caccgtctca ctcagtttga atcttggctt ccctcaaaag 3900
actctgtggc taatgtttgg taactctctg gagtagccag cactgcatgt acataggata 3960
ggtacataaa acaattattg gttttgagct gatttttttc agctgcattt gcgtgtatgg 4020
atttttctca ccaaagacaa tgacttcaag tgttaataaa ataattgtac agctctccta 4080
attatacttc tctgtaacat ttcatttctc agactatttc ttttggtagg atttaaaact 4140
aaacaattca gtatgatctt tgttcttcat tttctttctt attctttttt ttttcgagac 4200
agagtctccc tctgttgtgc catctcagcc cattgcaacc tccgccacct gggttcaagt 4260
gattctcctg cctcagcctc ctgagtagct gggattacag gtgcccgcca ccacacctac 4320
ctaatttttt gtatttttag tagaggcggg gtttcaccat gttggctagg ctggtcttaa 4380
actcctgacc tcagatgatc cacctgcctc ggcctcccaa agagctggga tgataggcgt 4440
gacccaccat gcccgcccca ttttttttct tattctgtta ggagtgagag tgtaactagc 4500
agtctataat agttcaattt tcacaacgtg gtaaaaattt tccctgtaat tcaacgagat 4560
tttgcttcag ggctcagttc tgttttagga aatactttta ttttcagttt gatgatgaaa 4620
tattagagtt gtgatattgc ctttatgatt acctaccttt ttaacctaaa agaatgaaag 4680
aaaaatatgt ttacagtata attgtatggt tgcgtgttaa cttaattcat tatgttggcc 4740
tccagtttgc tgttgttcgt tatgacagca gtagtgtcat taccatttca attcagatta 4800
cattcctgta tttgatcatt gtaaactgat tgcttaaatt gtattaaaaa cagtggatat 4860
tttaaacaag ctgtactgct tatatccagt gctgtctcct aagactatta aattgatata 4920
acatatttaa aagtaaatat ttcctaaatg aatttttgaa attaaaaata cacgtgttaa 4980
aactgtcttt gtgttcaacc atttctgtac gtacttagag ttaactgttt tgccaggctc 5040
tgtatgccta ctcataatgt gataaaagca ctcatctaat gctctataaa tagaagtcag 5100
tgctttccat cagactgaac actcttggca agatgtggat aaaattattt aagtaaaatt 5160
gtttactttg tcatacattt acagatcaaa tgttagctcc caaagcaatc atatggcaaa 5220
gataggcata tcataatttg cctattagct gctttgtatt gctattatga tagatttcac 5280
agttttagat ctgcttagat gaaaatgtaa ttctttttac tgtcagtctt agatataagt 5340
cttcaattat agtacagtca cacattgctt aggaatgcat cattaggcga ttttgtcatt 5400

atgcaaacat catagagtat acttacataa acctatatag tacagccttt acgtacgtag 5460
gccatatggt atagtctatt gctcctaggc tacaaatctg tacagctgtt actgtactga 5520
atactataga cagttgtaac acagtggtat ttatttatct aaatatatcc aaacatagaa 5580
aaggtacagt taaagtatgg tataaaaaat aatgatatac ctatataggc cacttaccgt 5640
gaatggagct tgcaggacta gaagttgctc tgggtgagtc agtaagtaag tggtgaatga 5700
atgtgaaggc ctagaacatt actgtacaca ctgtagactt tataaacaca gtatgcttaa 5760
gctacaccaa atttatcttt acagtttttc ttcaataaaa aattaatgtg aacctactat 5820
aacttttaa ctttgtaaac tttttaattt tttaactttt aaaatactta gcttgaaaca 5880
caaacacgca tagctataca aaaatatttt ttctttatat ccttattcta gaagcttttt 5940
cctattttta actttttttt ttttacttgt tagtcgtttt tgttaaaaac taaaacacac 6000
acactttcac ctaagcatag acaggattag gatcatcagt ttcactccct tccacctcac 6060
tgccttccac ctccacatct tgtcccactg gaacgttttt agggggaata acacacatgt 6120
agctgtcacc tgctatgata acagtgcttt ctgttgaata cctcctgaag gacctgcctg 6180
aggctgtttt acatttaact taaaaaaaaa aataagtaga aggagtacac tctaaaataa 6240
caataaaagg tatagtctag tgaatacata aaccagcaac atagtagttt attatcaagt 6300
gttgtatact gtaataattg tatgtgctat actttaaatg acttgaaaaa ttgtactaag 6360
accttatgat ggttacagtg tcactaaggc gatagcatat tttcaggtcc attgtaatct 6420
aatgggacca ccatcatata tgcagtccac cattgactga aatgttacat ggtacgtaac 6480
tgtatttgca agaatgattt gttttacatt aatatcacat aggatgtacc tttttagagt 6540
gatatgttta tgtggattaa gatgtacaag tggagcaagg ggacaagagc ccttggttct 6600
gtcttggatg tgagctttta tgctcttctc atcatgtctg ttttcttatt aaattcaaag 6660
gcttggacag gccctattta gcccttgttt tctatgtgtt ctaaataact aaagctttta 6720
aattctagcc atttagtgga gaactctctt tgcaatggta aaatgctgta ttggtttctt 6780
gactagcata ttaaatatat ttatctttgt cttgatattt caatgtcatt ttaaacatca 6840
ggattgggct ttagtattct catacccaga gagttcactg aggatacagg actgtttgcc 6900
catttttgt tatggctcca gacttgtggt atttcgatgt ctttttttt ttttttttt 6960
tttaaccttt tagcagcttt aaagtatttc tgttgttagg tgttgtatta cttttctaag 7020
attactgtaa caaagcacca caaactgagt ggctttaaac aacagcaatt tattctctca 7080
caattctaga agctagaagt ccgaaatgga agtgttgatg gggcatgatc ctcaaaagag 7140
agaagactct ttccttgcct cttcctggct tctggtggtt accagcaatc ctgagcgttc 7200
ctttcttgct tcgtagtttc agcagtccag tatctgcctt ttgtcttcac atggatgtct 7260
acccccttgtc tctgtgtctc cagatctctc tccttataaa cacagaagtt actggattag 7320
gccccactct aatccagtat gaccccattt taacacgatt acacctattt ctaaataagg 7380
tcacattcac atataccaag ggttaggaat tgagcatatc ttttgcaggg acacaattca 7440
acccacaagt gtcagtctct agctgagcct ttcccttcct ggttttctcc tttttagttg 7500
ctgtgggtta ggggccaaat ctccagtcat actagacttg cacatggact ggagatttgg 7560
gaatactgcg ggtctattct atgagcttta gtatgtaaca tttaatatca gtgtaaagaa 7620
gccatttttt cagttcacta tttctttgaa tttcttaatg tatgccctga atataagtaa 7680
caagttacta tgtctcataa aatgatcata tcaacaaaca tttaatgtgc acctactgtg 7740
ctagttgaat gtctttatcc tgataggaga taacaggctt ccgcatcttt gacttaagag 7800
gacaaaccaa gtatgtctga atcatttggg gttttgatgg atatctttaa attgctgaac 7860
ctaatcattg gttttatatg tcattgttta gatatctcag gagcatttgg ataatgtgac 7920
agttggaatg cagtgatgtc gactctttgc ccaccgccat ctccagctgt tgccaagaca 7980
gagattgctt taagtggtga atcaccttta ttagcagcta cttttgctta ctgggacaat 8040
attcttggtc ctagagtaag gcacatttgg gctccaaaga cagaacaggt acttctcagt 8100
gatggagaaa taacttttct tgccaaccac actctaaatg gagaaatcct tcgaaatgca 8160
gagagtggtg ctatagatgt aaagtttttt gtcttgtctg aaaagggagt gattattgtt 8220
tcattaatct ttgatggaaa ctggaatggg gatcgcagca catacggact atcaattata 8280

cttccacaga cagaacttag tttctacctc ccacttcata gagtgtgtgt tgatagatta 8340
acacatataa tccggaaagg aagaatatgg atgcataagg taagtgattt ttcagcttat 8400
taatcatgtt aacctatctt ttgaaagctt attttctgat acatataaat cttatttta 8460
aattatatgc agtgaacatc aaacaataga tattatttat tttgcattta tcctgttaga 8520
tacaaataca tctggtctga tgcctgtcat cttcatatta actgtggaag gtaggaaatg 8580
gtagctccac attacagatg aaaagctaaa gcttaaacaa atgcagaaac ttttagatcc 8640
tggattcttc ttgggagcct ttgactctaa tacctttttgt ttccctttca ttgcacaatc 8700
ctgtctttcg cttactacta tgtgtaagta taacagttca aaaaaatagt ttcataagct 8760
gttggttatg tagcctttgg tctctttaac ctctttgcca agttcccagg ttcataaaat 8820
gaggaggttg aaccgcatgg ttcccaagag aattcctttt aattttacag aaattattgt 8880
tttccccgaa gtcctatagt tcaatatata atgatattta catttcagta tagttttggc 8940
atatctaaag aacacattaa gttctccttc ctgtgttcca gtttgatact aacctggaag 9000
tccattaagc attaccaatt ttaaaaggct tttgcccaat agtaaggaaa aataatatct 9060
tttaaaagaa taatttttta ctatgtttgc aggcttactt ccttttttct cacattatga 9120
aactcttaaa atcaggagaa tcttttaaac atcataatgt ttaatttgaa aagtgcaagt 9180
cattcttttc ctttttgaaa ctatgcagat gttacattga ctattttctg tgaagttatc 9240
ttttttttcc ctgcagaata aagggtgttt tgattttatt ttgtgttgtt tataagaaca 9300
tacattcgtt gggttaattt cctgcccctg cccccgtttt ttccctaaag tagaaagtat 9360
ttttcttgtg aactaaatta ctacacaaga acatgtctat tgaaaaataa gtatcaaaat 9420
gttgtgggtt gtttttttaa ataaattctt tcttgctcag gaaagacaag aaaatgtcca 9480
gaagattatc ttagaaggca cagagagaat ggaagatcag gtatatgcag attgcatact 9540
gtcaaatatt attctcatgg catgtatctg tgtaaagttg atggctacat ttgtgaaggc 9600
cttggggaca tacagagtaa gccttaatgg agcttttatg gaggtgtaca gaataaacta 9660
gaggaagatt tccatatctt agacctgaag agttaaatca gtaaacaaag gaaaatagta 9720
attgcatcta caaattaata tttgctccct tttttttttct gtttgaacag aataaatttt 9780
ggataacttg ttactagtaa aaaatttaaa aattgtctgt gatatgttct ttaaggtact 9840
acttctcgaa ctttttcctа gaagtagctg taacaggagg agagcatatg tacccctaag 9900
gtatctgggg tataggccca tgtccaaaca atatttcttt taagtcttgt gttgtatctt 9960
taagactcat gcaatttaca ttttattcca tgatataact attttaatat taaaatttgt 10020
cagtgatatt tcttaccctc tcctctagga aaatgtgcca tgtttatact ttggctttga 10080
gtgcccctga ggaacagaca ctagagtttg agaagcatgg ttacacaggc gtggcttccc 10140
ctgcagaaat taagtacaga ctatttcagt gtaaagcaga gaagttcttt tgaaggggaa 10200
tctccagtga agaaagggtt cttcactttt acttccattt cctcttgagg gtgaccctca 10260
ttgctccttg taaaactccg atattttaaa catggctgtt ttgctttcct ctggttcttt 10320
ttaacatgag tgagacagat gatactttaa aaagtaattt taaaaaaaag tgttaaaata 10380
tatggccata atgcagaacc ctatgctgtg atctccttta ccaaattgtt gtgtttgtac 10440
ttttgtagat agctttccag tccagagaca gttattctgt gtaaaggtct gactcaacaa 10500
gaaaagattt ccctttaccc aaagaatgcc agtctttatt tgctggtcaa taagcagggt 10560
ccccaggaaa ggggtaactt tcaccaccct ctaacccact ggttattagt aaactaatta 10620
agtagactta tctcaagatg aggaaactta aaaccaagta aaattctgct tttactggga 10680
ttttatttttt tgaaaccaga aacgtttact taagttgact actattaatg aattttggtc 10740
tctcttttaa gtactcttct taaaaatgtt atcctactgc tgagaagttc aagtttgaga 10800
agtacaagga ggaatagaaa cttgagagat tttctttttc ttttagagcc tcttctgtat 10860
ttagccctgt aggaattttt tttttccccc aagattcttc ttcgtgaaaa ggaggagttg 10920
ccttttgatt gagttcttgc aaatctcaca acgactttat tttgaacaat actgtttggg 10980
gatgatgcat gagtctgaaa caacttcagt tgtagctgtc atctgataaa attgcttcac 11040
agggaaggaa atttagcacg gatctagtca ttattcttgt tagattgaat gtgttaatca 11100
taattgtaaa caggcatgat aattattact ttaaaaactg aaaacagtga atagttagtt 11160

gtggaggtta ctaaagcatg atttttttaa aataaaactt tcagcatttt gcaaatatgc 11220
atatggttta ggatagaact tccagaggta gcatcacatt taaattctca agcaacttag 11280
taatacgagg ctctgaaaaa ctggttaaag ttactccaga aatggccctg ggtctgacag 11340
acattctaac ttaaagatgc atatgaagac tttgaataaa atcatttcat atgaagacat 11400
tgaataaaat catttcataa aataagtgag gaaaaacaac tactattgaa ttcatcttaa 11460
tgtatgattt taaaaatatg tttagctaaa aattcataga catttgacaa tttcgtttat 11520
atctcaaaaa gttgacttac ccaagttgat cacaaaactg atgagactgg tggtggtagt 11580
gaataaatga gggaccaccc atatttgaga cactttacat ttgtgatgtg ttatactgaa 11640
ttttcagttt gattctataa actaccaatt tcaaaattac aatttcaagg tgtaataagt 11700
agtggtatta tcttgaaata ggtctaaagg gaacttttct gttttaaaat attcttaaac 11760
tatatgtgct gattttgatt tgcatttggg tagattatac tcttatgaat cgggggggctg 11820
ggtattgatt caggttttcc ttacctattt ggtaaggatt tcaaagtctt tttgtgcttg 11880
attttcctcg tttttaaata tgaaacatat tgatgacttt taattaacaa atgtttttat 11940
ctcgaataaa ttttaaagga gatcttttct aaaagaggta tgatgactta attattgcat 12000
ataacaataa atgagaaacc agtgattcca tactctctaa agaataaaag tgagctttag 12060
gcccaggcat ggtggctcat gcctgtaatc ccagcacttt ggaaggccga ggcaggcgga 12120
tcacctgagg tcaggaattc gacaccagcc tggccaaatg gcaaaaccct gtctctacta 12180
caaatacaaa aattagctgg gcatggtggc agcccctata gtcccagcta cttggaagac 12240
tgagacagga gagtcactcg aacccgagag gcagaggttg cagtaagctg aaatcacacc 12300
attgcactcc agcctgggca acaagagcaa aactccgtct caaaaaaaaa aaaaaaaaaa 12360
aaaaagaata aaagtgagct ttggattgcg tataaatcct ttagacaagt agtagacttg 12420
tttgatactg tgtttgaaca aattacaaag tattttcatc aaagaatgtt attgtttgct 12480
gttatttttа ttttttattg cccagcttct ctcatattca ttatgtgatt ttcttcactt 12540
catgttactt tattgtgcag ggtcagagta ttattccaat gcttactgga gaagtgattc 12600
ctgtaatgga actgctttca tctatgaaat cacacagtgt tcctgaagaa atagatgtaa 12660
gtttttatat ttttaaatga gagcaattat acccttttatc agtttttttgg ggttatatta 12720
ttattatgta tattattaat attctaattt taatactaag cacttcgtcg tacgtactat 12780
ccacatgcag tattagccac ttgaacagat aagcacacac aaaatcctgg attttatggc 12840
ataacagagg cattttgat cagtgatgac aaaactaaat ttattttgtt tatttcacta 12900
cttttataat tcctaaaagt gggaggatcc cagctcttat aggagcaatt aatatttaat 12960
gcagtacctt ttgaaacaaa actgtgtgcc aaagcagtaa ccattaatgg aagttgactt 13020
atagtcacaa atttagtttc cttaatcatt tgttgaggat gttttgaatc acacactatg 13080
agtgttaaga gatatcttta ggacactatt cttgttgttt tattgtcatt taggttagtc 13140
tcctgtctga cagctcagaa gaggaagttg ttcttgtaaa aattgtttac acaacctgat 13200
tgaccagctt tcacatttgt tcttctgaaa gctgatggta gtgcacagat tgttttatgg 13260
ggagtcttga ttctcagaaa tgaaggcagt gtgttatatt gaatccagac ttcagaaaac 13320
ttgtatatta aaagtgtttt ttcaacacta tgttatagcc agactaattt ttttatttt 13380
ttgatgcatt ttagatagct gatacagtac tcaatgatga tgatattggt gacagttgtc 13440
atgaaggctt tcttctcaag taagaatttt tcttttcata aaacctggat gaagcatatg 13500
ttcacctatg acaagatttg gaaggaagaa aataacagac tgtctactta gattgttcta 13560
gggacaacat tgcatatttg aattgttgct taaatttgtg ttatttttca ttcgttatat 13620
ttctataata tatttgatgt tattccattt gctatttaaa gaaactgagt ttccatattt 13680
cccagacaag aaatcatggc cccttgcttg attctggttt cttgttttac ttctcattaa 13740
agctaaaaga acccttttcaa attaagttgt actgtagatg aacttaagtt atttaggcct 13800
agaaaaaaaa aattcatatt tatactgatc tttttccatc cagcagtgga gtttagtact 13860
taagagtttg tgcccttaaa ccagactccc tgggttaatg ctgtgtacct gtgggcaagg 13920
tccctgaatt ctctatacac ctatttcctc atctgtaaaa tggcaataat aataatagta 13980
cctaatgtat agagttgtta taagcattga gtaagataaa taatataaag cacttagaac 14040

agtgcctgga acataagaac acttaataat agctaacatt ttctatttac atttcttcta 14100
aggaaaaggt taacagaaat agccaatatt tgttcagtgc ctacatgtta gttcctatac 14160
taagtgcttt acatgtatta tcttatattc tattttaatg tttcttcaca gttgcagatt 14220
atcatgaaat tttatttttt aaaaaagaga agtaaaagga taaagtattc acttttatgt 14280
ccacagtctt ttcctttagg ctcatgatgg agtatcagag gcatgaatgt gtttaaccta 14340
agagccttaa tggcttgaat cagaagcact ttagtcctgt atctgttcag tgtcagcctt 14400
tcaaacatca ttttaaatcc catttgactt taagtaaatc acttaatctc tctacatgtc 14460
aatttcttca gctataaaat gatggtattt caataaataa atacattaat taaatgatat 14520
tttacaaact aattgggctg ttttaaggct caataagaaa atttctgtga aaggtctcta 14580
gcaaatgtag ggttctatac aaataaaaga taacattatg cttatatctt cggtgtttat 14640
catgcaaagc tcttctgagt tttttgaaga gctcacctac tatttttgt ttttagtttg 14700
ttaaattgtt ttataggcaa tgtttttaat ctgttttctt taacttacag tgccatcagc 14760
tcacacttgc aaacctgtgg ctgttccgtt gtagtaggta gcagtgcaga gaaagtaaat 14820
aaggtagttt attttataat ctagcaaatg atttgactct ttaagactga tgatatatca 14880
tggattgtca tttaaatggt aggttgcaat taaaatgatc taatagtata aggaggcaat 14940
gtaatctcat cgaattgctg agacaacttg tggcaacagt gagtttgaaa taaagtgaat 15000
aggagtcatt tatcagttta ttttgataac ttgtaaatac cagtgtcaga tgtgtataaa 15060
tggttttgag aatatattaa aatcaggtat ttaaaaaaac actattcttc tatttcccaa 15120
tgtaatcttt aacaaatctg aaggtagtca tgtactttcg gtactagttc tgaagaaatg 15180
ttatttgttt attcatcttg atttcattgt cttggctttc cttctaaatc tatcccttct 15240
tgggagctat tgggattaag tggtcattga tgattatact ttattcagta atgtttctga 15300
ccctttcctt cagtgctact tgagttaata aaggattaat gaacagttac atttccaagc 15360
attagctaat aaactaaagg attttgcact tttcttcact gaccattagt taaaaacagt 15420
tcagagataa gtacatgtat ctttcaattc tagcaaacct aatttttaa aagaagtttt 15480
acataggaaa tatgttggaa atgattattt actttacaaa gatattcata atttattttt 15540
tctgtaacta gctactttgt atatttacat gagccttaat ttatcaaaat tatatttctc 15600
atataaccat ttatgagagc ttagtattcc tctgtcatta tattgcgtct acggactagt 15660
gatcttacta cttctgttac ctcgaacaag tggcttcccg tctgtgacct ccaaagccgt 15720
aggttccaca gagtgactgc tgagctgctt tatgaaggga gaaaggctcc atagttgggt 15780
ttttggtttt gcttttgttt ttgtttttaa catttttcct atcctccatc ctcttgaggc 15840
agagtagctt acctttttatc ttgttttaat ttgagaaaga agttgccact gctctagatt 15900
gaaaaccact gctttaacat aataactctg aatatggttt gaatttcaag atagtgacat 15960
gccttttttat ttttactaat agagctgtag gtcgaatatt attagatttc taaaccccac 16020
ccaatgacct ccttatttta aatcaaattt aataattaat tatcttctta ttggaggatc 16080
tggacattct ttgatgtttc ttacaatgaa tttcacatgt agacccacta aacagaagtt 16140
ataaaggttc catggtcaaa taagtctgag aaagtctgca tattatataa ttcacctaaa 16200
gagtcacagt atgtacccaa atgttaaagg ttttgagatg ccatacagta aatttaccaa 16260
gcattttcta aatttatttg accacagaat ccctatttta agcaacaact gttatatccc 16320
ataggttcca ggtgactaaa gaatacttat tgcttaggat atgttttatt gataataaca 16380
attaaaatgt cagatatctt tcataagcag atcagtggtc tttttaaaac tttgtatttt 16440
aatgctaaaa tcttttcttt tgtagatagt cagaacatta tgccttttc tgactgcagc 16500
agagagaaaa tgctccaggt tatgtgaagc agaatcatca tttaaatatg agtcagggct 16560
ctttgtacag ggcctgctaa aggtatagtt tctacttatc acaagggaaa ccaatttct 16620
aaaatcattt ttgagactct ttgtagacaa atattaaata ttagcattta atgtatctca 16680
tattgacatg cccagtgact gacttccttt gcacagttct gcgcatagac tatatgtctt 16740
atggatttat agttagtatc atcagtgtaa caccatagaa taccctttgt tttccaggtg 16800
ggtccctgta cctacatgtc tagcatcagg tgttgttttt ttttttttt tttaaaacat 16860
atgcttaaat caggttgcac atctaaaata agatcatttc tttttaacta aatagatttg 16920

aattttattg aaaaaaattt taaaacatct ttaagaagca tataggattt aagcagttac 16980
tatgtatgtg tactaaaata tatatatatt cctaaatata tattcctata tataatatat 17040
gtatttctat atataatata tattagaaaa aacttagagt tttctttcat ttgagtctac 17100
tgttcaagga gcaaaacaga gaaatgtaaa ttagcaatta tttacaataa ttaaagggaa 17160
gaaagttgtt caccttgttg gatctattat tgttgtttta attatagtcc caagacgtga 17220
agaaatagct ttcctaatgg ttatgtgatt gtctcatagt gactactttc ttgaggatgt 17280
agccacagca aaatgaaatt taaaaaattt aaaaattgtt gcaaataaaa gttatattag 17340
gcttttgtgc aatttcaata atgtgctgct atgaactcag aatgatagta tttaaatata 17400
gaaactagtt aaaggaaaca cagtttctat ttgagttata caaatctgta aattagaact 17460
tctcctgtta aggcattata aagtgcttaa tacttttgtt tcctcagcac cctctcattt 17520
aattatataa ttttagctct gaaagggacc tataccagat gtgtagagga aatttcaaaa 17580
ctatgatcta atgaaaaaat atttaatagt tctccatgca aatacaaatt atatagtttt 17640
ctggaaaata cctttgacat tatacaaaga tgattatcac agcattataa tagtgaaaaa 17700
atggaaatag cctctttctt ctgttctgtt cacagcatat ggcacagtac ctcatatgca 17760
gtaggttatt atgacctggt aactggctcc cccaactgat taggaaagaa gtaaatttgt 17820
tatttataaa aatacgtgtt cattgagatg catagaataa ttaagaaatt aaaagacact 17880
tgtaatttca aatccagtga atacccactg ttaatatttg gcatatctct ttctagtctt 17940
tttttccctt ttgcatgtat tttctttaag actcccaccc ccactggatc atctctgcat 18000
attctaatct gctttttttca cagcagattc taagcctttt tgcatatcaa cacaaacttc 18060
aacaacttca tctttagatg ctaaataatg aattcatttt tatttactta accactttct 18120
ttggatgctc aggttattct gatgttttgc cattaaaacc aatgctatac tgaacacttc 18180
tgtcactaaa acttgaacac actcatgaat aatttcttag gataaatttt tagagatgga 18240
tttgctaaat caaagaccat tttttaaaaa ttgaaaaaca attatatcgt ttggcatgta 18300
agacagtaca ttttccttttt attttgacag gattcaactg gaagctttgt gctgcctttc 18360
cggcaagtca tgtatgctcc atatcccacc acacacatag atgtggatgt caatactgtg 18420
aagcagatgc caccctgtca tgaacatatt tataatcagc gtagatacat gagatccgag 18480
ctgacagcct tctggagagc cacttcagaa gaagacatgg ctcaggatac gatcatctac 18540
actgacgaaa gctttactcc tgatttgtac gtaatgctct gcgtgctggt actgtagtca 18600
agcaatatga aactgtgtct tttatgaata aaaacaaaac agaagttgca ttcaaaaaga 18660
aagaaatatt actagcagaa ttatgcttga agaaacattt aatcaagcat ttttttctta 18720
aatgttcttc tttttccata cgattgtgtt taccctaaaa taagtaagat taacccttaa 18780
agtgaatatt taactatttg tttaataaat atatattgag ctcctaagca ctgttctagg 18840
tactgggctt aatagtggct aaccacacag ctccagcccc tacattgcat atagtctatt 18900
gtataagtta ctgaatggac ttactaacaa aaccagagaa gtaattctaa gtctttttttt 18960
tcttgacata tgaatataaa atacaacaaa actggtaaaa tatattaata gagcattctt 19020
ttactttgca ttttatattg ttactcactt cgtatttaag aaaaacagtc tgatcaggaa 19080
attcaaaagg aaaagtaatg ataattaatt gagcatagac ccaacttgaa aagaaaaaaa 19140
aggatgatga taaatctata atcctaaaac cctaagtaaa cacttaaatg atgttctgaa 19200
atcaggaaaa gaattatagt atatttttgt ggttctcttt tattagttga aaaaaggcac 19260
agtagctcat gcctataaga acagagcttt gggattccaa ggcaggcaga tcacttgagg 19320
ccaggagttc cagaccagcc tgggcaacat agtgaaaccc catctctaca aaaataaaaa 19380
agaattagtt gaatgtgttt ctgtgtgcct ataatcctag ctattcagaa agctgaggca 19440
ggaggatctc ttgagcccag gagtttgagg ttacatggag ttatgatgtg ccagtgtact 19500
ccagcctgcg ggacaatgag actctgtctt gttaaaaaaa aaagtgcttg gaataatgtt 19560
tggcatatag aaggtaacaa cagtaaatgt taactgtaat aacccaggta taagtgtgta 19620
aggtgataga aaaattgggg caaacaaccc tgacctgtgt ctctacagaa taagtttgag 19680
ttgaggcaac agacatgtgg agcaccagta attacacact aaatgttaac caaaagcgtt 19740
gaatagtaac atcttattca agggaccccc agccttatat atctcaaggt gcagaaagat 19800

gacttaatat aggacccatt ttttccgagt tctccagagt ttttattggt tcttgagaaa 19860
gtagtggggg aattgtttta gaaaatgaat tggtcaaact gaaattccat gtcagtaagt 19920
ttttacatat tggtaaattt tgatagacat gtagaagttt tctaattaat ctgcgccttg 19980
aaacattttc ctttttccta aagtgcttag tatttttcc ctttttgat tggttgcttg 20040
ggagcttttt tgaggaaatt tagtgaactg cagaatgagt ttgcaaccat ttagtatttt 20100
tgttttgtgt tttagaggag gtatgtgtat tttaacattt cttaatcatt tttagccagc 20160
tatgtttgtt ttgctgattg acaaactata attaaacagc tattctcatt ttgctgatca 20220
tgacaaagta atatcctgaa tttttaaatt ttgcatccag ctctaaattt tctaaatttt 20280
ctaaacataa aattgttcaa aaaatagtat ttttagccac tagattgtgt gttgttaagt 20340
ctgttgtcac agactcattt tacttttcag tgtgtgtttt tacatgttaa ttatgtttgt 20400
catttttaat tttaactttt taaaataatt ccagtcactg ccaaaacatg aaaaattggt 20460
cactggaaat ttttttttta acttttattt taggttcatg tgtacatgtg caggtttgtt 20520
atacaggtaa attgcgtgtc gtgagggttt ggtgtaccca ggtaataagg gtagtaccca 20580
ataggtagtt ttttgatcct tacccttctc ccacccttct ttcaccctcg agtaggcctt 20640
ggtgttgctg tttccttctt tgtgtccatg tgtactcaat ggttagctcc tacttagaag 20700
tgagaacatg cggtatttgg ttttctgttc ctggattagt tcactcagga taatggcctc 20760
tagctccatc tgtttttttat ggctgcatag tattccatgg tgtatatgta tcatgttttc 20820
tttatccagt ctaccattga tagacattta ggttgattct ctgtctttac tatcatgaat 20880
agcgctgtga tgaacatata cacatgcatg tgtccttatg gtggaacaat ttgtattcct 20940
ttaagtatat acagaataat ggggttgcta gggtgaatgg tagttctatt gtaagttatt 21000
tgtgaaatct tcaaactgct tttcacaata gctaaactaa tttacagtcc caccagcagt 21060
gtataagtgt tccctttttct ccacaacctt gccaacatgt tatttttttа cttttcaata 21120
ataggcattc ctagagaatt gatttgcaat tctctaatga ttagtgatat tgagcatttt 21180
ttcgtatgct ttttagctgt gtgtatatat tcttttgaaa aatgttaatg tcctttgccc 21240
agtttgtaat ggggttgttt gtttttgctt gttaattaaa gttccttcca gattctggat 21300
atccctttgt cagatgcgtg gtttgcagat atttttctcc ccttgtgtag gttgtctttt 21360
tactctgttg atagtttctt ttgccgggca ggagctcatt aggtctcatt tgtgtttgtt 21420
tttgttgcag ttgcttttgg cgtcttcatc ataaaatctg tgccagggcc tatgtccaga 21480
atggtatttc ctagtttgtc ttccagggtt tttacaattt tagattttac gtttatgtct 21540
ttaatccgtc ttgagttgat taaggaaggg gtccagtttc actctaattc ctatggctaa 21600
caattatccc agcaccattt attgaatacg gagtcctttc cccattgctt gtttttgtca 21660
attttgttga agatctgatg gttgtaggtg ctatgtggct ttatttcttg gctctctatt 21720
ctccactggt ctgtctgttt ttataccagt accctgctgt taaggttcct atagcctttt 21780
agtataaggt cggctaatgt gatgcctcca gctttgttct ttttgcttag gattgctttg 21840
gctatttggg ctccttttttg gttccatatt aattttaaaa tagtttttтc tagttttgtg 21900
aagaatgtca ttgatagttt agaggaatag cgttgaatct gtagattgct ttgggcaaat 21960
ggccatttta acaatattga ttcttcctat ctatgaacat ggaatgtttt tccatgtgtt 22020
tgtgtcatct ctttatacct gatgtataaa gaaaaaccag tattattgct actcaatctg 22080
ttccaaaaaa ttgaggagga ggaactcttc cctaatgaga ccggcttcct tctgatacca 22140
aaacctggca gagatacaac agaaaaaaga aaacttcagg ccaatatcct tgatgaatat 22200
agatgcaaaa atcctcaaca aaatactagc aaccaaatcc agcagtacgt caaaaagcta 22260
atctacttta agtaggcttt atccctggga tgcaaggttg gttcaacata cacaaatcaa 22320
taagtgtgat tcatcacata aacagagcta aaaacaaaaa ccacaagatt atctcaatag 22380
gtgcagaaaa ggctttcaat acaatttaac atccttcatg ttaaaaacct tcagtaggtc 22440
aggtgcagtg actcacacct gtaatcccag cactttggga ggccaaggcg gacgtatatc 22500
ttaagcccag gagttcaaga ccagcctagg cagcatggtg aaaccccatc tctacaggaa 22560
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa agcttaatat ggcggcatgc acctatagtc 22620
ccagctactc aggaggttga ggtgggagga ttgcttgagc ccaggaggca gaggttgcag 22680

cgagctgaga tcgtgccact gcactccaac ctgggcaata aagtgagacc ctgtctcaaa 22740
aagaaaaaca aaaataatcc taaaccaact aggcattgaa ggaatatgcc tcaaaaaaat 22800
aagaaccatc tatgacagac ccacagccaa tatcttacca aatgggcaaa agctggaagt 22860
attctccttg agaaccgtaa caagacaagg atacacactc tcatccctcc ttttcagcat 22920
agttctggaa gtcctcgcca gagcagtcag gaaagagaaa gaaagaaaag gcattcagat 22980
aggaagagaa gaagtcaaac tatttctgtt tgcaggcagt ataattctat acctagaaaa 23040
tgccatagtt tctgcccaga agctcctaca tctgttaaaa atttcagcaa agttttagca 23100
ttgtctgtat tccaacagct tccagggtga gagtgaaatc aggaacacag tcccgttcac 23160
aatagccgca aaaagaataa aataccttgg aatccagcta accagggagg tgaaacatct 23220
ctacgagaat tacaaaacgc tgctgaaaga aatcagagat gacacaaaca aatggaaatg 23280
ttgtttttaa caccttgctt tatctaattc acttataact aagatattca ttcagtggaa 23340
caggtataat aagaccactc gacttaaata taagccttat tctctttcca gagcccaaga 23400
aggggcacta tcagtgccca gtcaataatg ataaaatgct gatatttttc ccctttactg 23460
tttctttctt ctgtagtgtg gtacactcat ttcttaagat tagaaaactt gacctacctt 23520
cctgtttgct tctacacacc cccattctct ttttttgcca ctccggtcag gtataggatg 23580
atccctacca cttttagtta aaacctcctt cccttattaa atgttctctt accactctgg 23640
cctgagtaga acctagggaa aatggaagag aaaagatgaa agggaggtgg gggctgggaa 23700
gggaatagtc ttgtttgtgt gtttgcttta gcacctacta tatcctaggt gctgtgttag 23760
gcacacatta ttttaagtgg ccattatatt gctacatctc actctggtca ttgccaaggt 23820
aggtagtact ttcttggata gttggttcat gttacttata ggtggtggac ttgttgaggc 23880
aaccccaatg gataatcatc tgagtgtgtt ctctaatctc agatttttct tcatattttt 23940
tggtttgttt tggtttttga tggtggtggt tgtgtgctta tttttgttgc tggcttgttt 24000
ttttgttttg tttttgatat ggcaagaatt ggtagtttta tttattaatt gcctaagggt 24060
ctctactttt tttaaaagat gagagtacta aaatagattg ataggtacat acataccttt 24120
atgggggact gcttatattc cttagagaaa aaaattactt attagcctga caaacaccag 24180
taaaatgtaa atatatccgt gagtaaataa atgaatgtat gctttgtatc tccaaatata 24240
tacatctata ttcttacaaa tatgttttta tgtaatacca atttataaga acttaaaatg 24300
ttggctcaag tgagggatgg tggaaagtag cattatatag ccatttcaac atttgaactt 24360
ttttcttcat tttcttcttt tcttcaggaa tatttttcaa gatgtcttac acagagacac 24420
tctagtgaaa gccttcctgg atcaggtaaa tgttgaactt gagattgtca gagtgaatga 24480
tatgacatgt tttctttttt aatatatctt acaatgcctg ttctctctct ctatatatat 24540
atatttatat atttccctgg atcatgcccc agagttctgc tgagcaattg cagttaagtt 24600
agttacacta cagttctcac aagagtctgt gaggggatgt caggtgcatc attacattgg 24660
atgcctcttg tcctagattt atgtttcggg aattcagacc tatgtttaca atataataaa 24720
tattgttgct gccttttaca gataaaataa taagatataa acttgaccac aactactgtt 24780
ttttgaaaca tagagttcat ggtttacatg tatcaaagtg aaatctgagt tagcttttac 24840
agatataata tatacatata tatatcctac aatgcttgta ctatatatgt agtacaagta 24900
tatatatgtg tgtgtgtgtg tgtatatata ttatggcact gtagtatata tatgtttata 24960
tgttaaaaaa tatataaata tatgttacat atttaacata aacatatata catatatgtt 25020
aaatatataa catatactct atatatgaca aatagagtat aatatatatt tttatttttt 25080
atatatatat aaaacatgat agaattaaga attaagtcct aatctgtttt attaggtgct 25140
ttttgtagtg ttcagtcttt ctaaagtgtc taaatgattt ttccttttga cttattaatg 25200
gggaagagcc tctatattaa caattaaggc tgcagcattg attacttcaa acaacaaaca 25260
ttttaattca agcattaacc tataactcaa gtaagttttt ttttttttt ttttgagaaa 25320
gggaggttgt ttatttgcct gaattgagtc aaaaatattt ttgaaacatc atgtactcat 25380
ttaaatgata acatctttat tgtttcattc ttttaaaaaa tatctactta attacacagt 25440
tgaaggaaat tgtagattat atggaactta tttcttaata tattacagtt ttgttataat 25500
aacattctgg ggatcaggcc aggaaactgt gtcatagata aagctttgaa ataatgagat 25560

ccttatgttt actagaaatt ttggattgag atctatgtgg tctgtgacat attgcaaagt 25620
tcaaggaaaa ttcgtaggca tggaatttct caaactgaaa atccctccca ctgtccacct 25680
catcacatgc acacattcta ctcttaccca cccactccac cccttgcaaa agtacagata 25740
tatgaatgtc tcaaaaccat gggctcatct tctagaagct tcaatgttat ttgaagattt 25800
gggcagagga agttaagaaa tatgaaatag cttacatatg agttttaata gtgaaacaaa 25860
catggatgta ttctgaagta gaatgcaaaa tttgagtgca ttttttttt tttgagactg 25920
agtctggctc tgtcgcccag gctggagtgc agtggccgga tctcagctca ctgcaagctc 25980
cacctcccgg gtttacgcca ttctcctgcc tcagcctccc gagtagctgg gaccacaggc 26040
gcccgccact tcgcccggct agtttgtttg tatttttag tagagatggg gtttcaccgt 26100
gttagccagg gannnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnccatt 26160
gagtgcattt ttaaagataa atcagaaaac ttcgaaaaac tatcagattg gccggacatg 26220
gtggcttatg cctgtaatcc tagcactttg ggaggctgag gtgggtggat cacgaggtca 26280
ggagatcgag accatcctgc caacatggtg aaaccccatc tctactaagt atacaaaaat 26340
tagctgggcg tgacagcacg tgcctgtaat cccagctact tgggaggctg aggcaggaga 26400
atcgcttgaa cccgggaggt ggaggttgca gtgagtcaag atcacaccac tgcacttcag 26460
cttggtgaca gagctagact ccatatcaaa aaaaaaaaaa aaaaaaagaa gtcagattgt 26520
tcctacaccc agtgcttcta taccacactc ctactagggg gcatcagtgg aaatggttaa 26580
ggagatgttt agtgtgtatt gtctgccaag cactgttaac actgtcctag aaacattgct 26640
gtacaagtag aatgtgagca aattatgtat tgaaatggtt cctctccctg caggtctttc 26700
agctgaaacc tggcttatct ctcaggagta ctttccttgc acagttttta cttgtccttc 26760
acagaaaagc cttgacacta ataaaatata tagaagatga tacgtgagta caactcctac 26820
atggaggaaa aacctttttgt acgttgtttt ttgttttatt tcctttgtac attttctgta 26880
tcataatttt tgctttttttt ttttttttttt ttttctccat tactttcagg cagaagggaa 26940
aaaagccctt taaatctctt cggaacctga agatagacct tgatttaaca gcagagggcg 27000
atcttaacat aataatggct ctggctgaga aaattaaacc aggcctacac tcttttatct 27060
ttggaagacc tttctacact agtgtacaag aacgagatgt tctaatgact ttttaaatgt 27120
gtaacttaat aagcctattc catcacaatc gtgatcgctg ctaaagtagc tcggtggtgt 27180
ggggaaacat tcccctggat catactccag agctctgctc ggcagttgca gttaagttag 27240
ttacactaca gttctcacaa gagtctgtga ggggatgtca ggtgcatcat tacattggat 27300
gtctcttttc ctagatttat gcttttggga tacagaccta tgtttacaat ataataggta 27360
ttattgctgt cttttaaata tataataata ggatataaac ttgaccacaa ctgctgtttt 27420
tttgaaatat atgattcatg gtttacatgt attaaggtga aatccgagtt cgcttttaca 27480
gatattagtt gactttctat cttttggcat tctttggtgt gtggaattac tgtaatactt 27540
ctgcaatcaa ctgaaaatta gagcctttaa atgatttcag ttccacagaa agaaagtgag 27600
cttcaacata ggataagctt tagaaagaga attgatcaag cagatgttta attggaattg 27660
attattagat cctgctttgt ggatttagcc ctcgggattc agtctgtaga aatgtctgat 27720
agttctctat agtccctgct catggtgaac cacagttagg atgttttgtt tgttttattg 27780
ttgttgctat tgttgatgtt ctatatagtt gagctctata aaaggaaatt gtattttatg 27840
ttttagtagt tgttgccaac tttttaaatt aattttcatt atttttgagc caaattgaaa 27900
tgtgcacctc ctgtgccttt tttttccttg gaaaatcgaa ttacttggaa gaagttcaga 27960
tttcactggt cagtcgtttt catcttgttt tcttcttgca gagtcttacc atgtacctgc 28020
tttggcaatc attgtaactc tgagattata aaatgcatta gagaatatat taactaataa 28080
gatctttttt ttcaggaaca gaaaatagtt ccttgagtac ttccttctta catttctgcc 28140
catgtttttg aagttgttgc catttgcctg caataggcta taaggaatag caggagaaat 28200
tttactgaag tgctattttt ctaggtgcta ctttggcaga gctaagtggt ctgtttcttt 28260
tgtttcctta atgcgtttgg accattttgc tggctgtaaa ataactgatt aatataattc 28320
taacacaata ttgacattgt agtgtacaca aacacaaata ttttatttaa aactggaagt 28380
aacataaaag ggaaaatata tttataagaa aggaataaag gtaatagagc tcttctgtcc 28440

cccagccacc aaatttacac aacaaaatca tatgttctaa tgtgaaaggt cataatagct 28500
ttcccatcat taatcagaaa gatgtggcag cttgattttt tagacaaccc ctgaactaga 28560
tgactgttgt actgtagctc agtcatttaa aaaatatata aatactatct cgtagtgtcc 28620
catactatgt tttttacatg atagattctt atttaagtgc taactggtta ttttctttgg 28680
ctggtttatt gtactgttat atagaatgta agttgtacag tgaaataagt tattaaagca 28740
tgtgtaaaca ttgttatata tcttttctcc tagatggaga attttgaata aaatatnnnn 28800
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 28860
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 28920
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 28980
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 29040
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 29100
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 29160
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnagaa gactaattga tcatatcact atgattctca 29220
aagaagaacc aaaacttcat ataatactac aaatatgaga tagttacttc tgtagtatat 29280
ttctgtaatg ctacaggtta aacaggtcac tcttatataa cactattttg attttgatgt 29340
agaattgcac aaattgatat ttcttctatg atctgtaggg tatagcttaa agtagcaaaa 29400
acagtccacc acctccagtt aacacacagt aacactatgg gactagtatt attatttcca 29460
ttttacaaag gaggaaacta aagcttaaag atgtgtaata tacagcccaa ggtcacacag 29520
ctggtaaagg tagatttcat cccagacagt tacagtcatt gccgtgggca cagctcctaa 29580
cttattaact ccatgtaact ggtactcagt ttagttgaat tgaaaggaga gtagggaagc 29640
aggtctgttt gcactattca gagcccaagt gtgaatccct gctgtgctgc ttggagaagt 29700
tacttaacct atgcaaggtt cattttttaa atatttgaaa cggaatgata atacatactt 29760
caccagtggg tttaatgaga ccttataaga tcgttagttc agtacctgac cagtgcttca 29820
taaatgcttt ttcatccaat ctgacaatct ctagcttgta attggggcat ttagaacatt 29880
taatatgatt attggcatgg taggttaaag ttgtcatctt gctgttttct ctttgttctt 29940
ttttctcctt tcttttggat tttttttaa ttttactgtg tcttctctgt tgtcttatta 30000
a 30001

<210> 20
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 20
gccttactct aggaccaaga 20

<210> 21
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 21
ctttcctagc gggacaccgt 20

<210> 22
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 22
aaaagagaag caaccgggca 20
<210> 23
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 23
caaaagagaa gcaaccgggc 20
<210> 24
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 24
ccaaaagaga agcaaccggg 20
<210> 25
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 25
cccaaaagag aagcaaccgg 20
<210> 26
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 26
tctttcctag cgggacaccg 20
<210> 27
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 27
ctctttccta gcgggacacc 20
<210> 28
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 28
tctctttcct agcgggacac 20
<210> 29
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 29
ctctctttcc tagcgggaca 20
<210> 30
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 30
cctctctttc ctagcgggac 20
<210> 31
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 31
acctctcttt cctagcggga 20
<210> 32
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 32
atccaaatgc tccggagata 20
<210> 33
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 33
cacctctctt tcctagcggg 20
<210> 34
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 34
gcacctctct ttcctagcgg 20
<210> 35
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 35
cgcacctctc tttcctagcg 20
<210> 36
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 36
gcgggacacc gtaggttacg 20
<210> 37
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 37
acgcacctct ctttcctagc 20
<210> 38
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 38
gacgcacctc tctttcctag 20
<210> 39
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 39
tgacgcacct ctctttccta 20
<210> 40
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 40
ttgacgcacc tctctttcct 20
<210> 41
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 41
tttgacgcac ctctctttcc 20
<210> 42
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 42
gtttgacgca cctctctttc 20
<210> 43
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 43
tgtttgacgc acctctcttt 20
<210> 44
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 44
ctgtttgacg cacctctctt 20
<210> 45
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 45
gctgtttgac gcacctctct 20
<210> 46
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 46
cgctgtttga cgcacctctc 20
<210> 47
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 47
agcgggacac cgtaggttac 20
<210> 48
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 48
tcgctgtttg acgcacctct 20
<210> 49
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 49
gtcgctgttt gacgcacctc 20
<210> 50
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 50
tgtcgctgtt tgacgcacct 20
<210> 51
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 51
tggagcccaa atgtgcctta 20
<210> 52
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 52
ttgtcgctgt ttgacgcacc 20
<210> 53
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 53
tctgtctttg gagcccaaat 20
<210> 54
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 54
cttgtcgctg tttgacgcac 20
<210> 55
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 55
acttgtcgct gtttgacgca 20
<210> 56
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 56
aacttgtcgc tgtttgacgc 20
<210> 57
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 57
gaacttgtcg ctgtttgacg 20
<210> 58
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 58
ggaacttgtc gctgtttgac 20
<210> 59
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 59
cggaacttgt cgctgtttga 20
<210> 60
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 60
tagcgggaca ccgtaggtta 20
<210> 61
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 61
gcggaacttg tcgctgtttg 20
<210> 62
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 62
ggcggaactt gtcgctgttt 20
<210> 63
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 63
gggcggaact tgtcgctgtt 20
<210> 64
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 64
tgggcggaac ttgtcgctgt 20
<210> 65
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 65
gtgggcggaa cttgtcgctg 20
<210> 66
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 66
cgtgggcgga acttgtcgct 20
<210> 67
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 67
ctagcgggac accgtaggtt 20
<210> 68
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 68
cctagcggga caccgtaggt 20
<210> 69
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 69
tcctagcggg acaccgtagg 20
<210> 70
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 70
gacggctgac acaccaagcg 20
<210> 71
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 71
ggacggctga cacaccaagc 20
<210> 72
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 72
gggacggctg acacaccaag 20
<210> 73
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 73
agggacggct gacacaccaa 20
<210> 74
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 74
cagggacggc tgacacacca 20
<210> 75
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 75
ttcctagcgg gacaccgtag 20
<210> 76
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 76
gcagggacgg ctgacacacc 20
<210> 77
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 77
agcagggacg gctgacacac 20
<210> 78
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 78
cagcagggac ggctgacaca 20
<210> 79
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 79
gcagcaggga cggctgacac 20
<210> 80
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 80
ggcagcaggg acggctgaca 20
<210> 81
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 81
tttcctagcg ggacaccgta 20
<210> 82
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 82
agaagcaacc gggcagcagg 20
<210> 83
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 83
gagaagcaac cgggcagcag 20
<210> 84
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 84
agagaagcaa ccgggcagca 20
<210> 85
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 85
aagagaagca accgggcagc 20
<210> 86
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 86
aaagagaagc aaccgggcag 20
<210> 87
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 87
gttttctatg tgcgatgacg 20
<210> 88
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 88
tgttttctat gtgcgatgac 20
<210> 89
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 89
ctgttttcta tgtgcgatga 20
<210> 90
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 90
tctgttttct atgtgcgatg 20
<210> 91
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 91
gtctgttttc tatgtgcgat 20
<210> 92
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 92
tgtctgtttt ctatgtgcga 20
<210> 93
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 93
ctgtctgttt tctatgtgcg 20
<210> 94
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 94
tctgtctgtt ttctatgtgc 20
<210> 95
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 95
gtctgtctgt tttctatgtg 20
<210> 96
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 96
cgtctgtctg ttttctatgt 20
<210> 97
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 97
tacaggctgc ggttgtttcc 20
<210> 98
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 98
cccggcccct agcgcgcgac 20
<210> 99
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 99
ccccaaaaga gaagcaaccg 20
<210> 100
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 100
cccccaaaag agaagcaacc 20
<210> 101
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 101
gcccccaaaa gagaagcaac 20
<210> 102
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 102
cgcccccaaa agagaagcaa 20
<210> 103
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 103
ccgcccccaa aagagaagca 20
<210> 104
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 104
cccgccccca aaagagaagc 20
<210> 105
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 105
ccccgccccc aaaagagaag 20
<210> 106
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 106
accccgcccc caaaagagaa 20
<210> 107
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 107
gaccccgccc ccaaaagaga 20
<210> 108
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 108
agaccccgcc cccaaaagag 20
<210> 109
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 109
tagaccccgc ccccaaaaga 20
<210> 110
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 110
ctagaccccg cccccaaaag 20
<210> 111
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 111
gctagacccc gcccccaaaa 20
<210> 112
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 112
tgctagaccc cgcccccaaa 20
<210> 113
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 113
ttgctagacc ccgcccccaa 20
<210> 114
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 114
cttgctagac cccgccccca 20
<210> 115
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 115
tcttgctaga ccccgccccc 20
<210> 116
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 116
ctcttgctag accccgcccc 20
<210> 117
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 117
gctcttgcta gaccccgccc 20
<210> 118
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 118
tgctcttgct agaccccgcc 20
<210> 119
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 119
ctgctcttgc tagaccccgc 20
<210> 120
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 120
cctgctcttg ctagaccccg 20
<210> 121
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 121
acctgctctt gctagacccc 20
<210> 122
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 122
cacctgctct tgctagaccc 20
<210> 123
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 123
acacctgctc ttgctagacc 20
<210> 124
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 124
cacacctgct cttgctagac 20
<210> 125
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 125
ccacacctgc tcttgctaga 20
<210> 126
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 126
cccacacctg ctcttgctag 20
<210> 127
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 127
acccacacct gctcttgcta 20
<210> 128
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 128
aacccacacc tgctcttgct 20
<210> 129
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 129
aaacccacac ctgctcttgc 20
<210> 130
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 130
taaacccaca cctgctcttg 20
<210> 131
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 131
ctaaacccac acctgctctt 20
<210> 132
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 132
cctaaaccca cacctgctct 20
<210> 133
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 133
tcctaaaccc acacctgctc 20
<210> 134
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 134
ctcctaaacc cacacctgct 20
<210> 135
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 135
gtacctgttc tgtctttgga 20
<210> 136
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 136
ccatcactga gaagtacctg 20
<210> 137
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 137
ggcataatgt tctgactatc 20
<210> 138
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 138
cctcctaaac ccacacctgc 20
<210> 139
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 139
acctcctaaa cccacacctg 20
<210> 140
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 140
cacctcctaa acccacacct 20
<210> 141
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 141
acacctccta aacccacacc 20
<210> 142
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 142
cacacctcct aaacccacac 20
<210> 143
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 143
acacacctcc taaacccaca 20
<210> 144
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 144
cacacacctc ctaaacccac 20
<210> 145
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 145
acacacacct cctaaaccca 20
<210> 146
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 146
aacacacacc tcctaaaccc 20
<210> 147
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 147
aaacacacac ctcctaaacc 20
<210> 148
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 148
aaaacacaca cctcctaaac 20
<210> 149
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 149
aaaaacacac acctcctaaa 20
<210> 150
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 150
caaaaacaca cacctcctaa 20
<210> 151
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 151
acaaaaacac acacctccta 20
<210> 152
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 152
aacaaaaaca cacacctcct 20
<210> 153
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 153
aaacaaaaac acacacctcc 20
<210> 154
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 154
aaaacaaaaa cacacacctc 20
<210> 155
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 155
gaaaaacaaa aacacacacc 20
<210> 156
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 156
ggaaaaacaa aaacacacac 20
<210> 157
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 157
tgggaaaaac aaaaacacac 20
<210> 158
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 158
gtgggaaaaa caaaaacaca 20
<210> 159
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 159
ggtgggaaaa acaaaaacac 20
<210> 160
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 160
ctgtgagagc aagtagtggg 20
<210> 161
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 161
actgtgagag caagtagtgg 20
<210> 162
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 162
tactgtgaga gcaagtagtg 20
<210> 163
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 163
gtactgtgag agcaagtagt 20
<210> 164
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 164
agtactgtga gagcaagtag 20
<210> 165
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 165
gagtactgtg agagcaagta 20
<210> 166
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 166
cgagtactgt gagagcaagt 20
<210> 167
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 167
gcgagtactg tgagagcaag 20
<210> 168
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 168
agcgagtact gtgagagcaa 20
<210> 169
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 169
cagcgagtac tgtgagagca 20
<210> 170
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 170
tcagcgagta ctgtgagagc 20
<210> 171
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 171
ctcagcgagt actgtgagag 20
<210> 172
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 172
cctcagcgag tactgtgaga 20
<210> 173
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 173
ccctcagcga gtactgtgag 20
<210> 174
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 174
accctcagcg agtactgtga 20
<210> 175
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 175
caccctcagc gagtactgtg 20
<210> 176
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 176
tcaccctcag cgagtactgt 20
<210> 177
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 177
ttcaccctca gcgagtactg 20
<210> 178
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 178
gttcaccctc agcgagtact 20
<210> 179
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 179
tgttcaccct cagcgagtac 20
<210> 180
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 180
ttgttcaccc tcagcgagta 20
<210> 181
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 181
cttgttcacc ctcagcgagt 20
<210> 182
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 182
tcttgttcac cctcagcgag 20
<210> 183
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 183
ttcttgttca ccctcagcga 20
<210> 184
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 184
tttcttgttc accctcagcg 20
<210> 185
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 185
ttttcttgtt caccctcagc 20
<210> 186
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 186
cttttcttgt tcaccctcag 20
<210> 187
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 187
tcttttcttg ttcaccctca 20
<210> 188
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 188
gtcttttctt gttcaccctc 20
<210> 189
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 189
ggtcttttct tgttcaccct 20
<210> 190
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 190
aggtcttttc ttgttcaccc 20
<210> 191
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 191
caggtctttt cttgttcacc 20
<210> 192
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 192
tcaggtcttt tcttgttcac 20
<210> 193
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 193
atcaggtctt ttcttgttca 20
<210> 194
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 194
tatcaggtct tttcttgttc 20
<210> 195
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 195
ttatcaggtc ttttcttgtt 20
<210> 196
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 196
tttatcaggt cttttcttgt 20
<210> 197
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 197
ctttatcagg tcttttcttg 20
<210> 198
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 198
tctttatcag gtcttttctt 20
<210> 199
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 199
atctttatca ggtcttttct 20
<210> 200
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 200
aatctttatc aggtcttttc 20
<210> 201
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 201
taatctttat caggtctttt 20
<210> 202
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 202
ttaatcttta tcaggtcttt 20
<210> 203
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 203
gttaatcttt atcaggtctt 20
<210> 204
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 204
ggttaatctt tatcaggtct 20
<210> 205
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 205
tggttaatct ttatcaggtc 20
<210> 206
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 206
ctggttaatc tttatcaggt 20
<210> 207
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 207
tctggttaat ctttatcagg 20
<210> 208
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 208
ttctggttaa tctttatcag 20
<210> 209
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 209
cttctggtta atctttatca 20
<210> 210
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 210
tcttctggtt aatctttatc 20
<210> 211
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 211
ttcttctggt taatctttat 20
<210> 212
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 212
tttcttctgg ttaatcttta 20
<210> 213
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 213
ttttcttctg gttaatcttt 20
<210> 214
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 214
gttttcttct ggttaatctt 20
<210> 215
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 215
tgttttcttc tggttaatct 20
<210> 216
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 216
ttgttttctt ctggttaatc 20
<210> 217
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 217
cttgttttct tctggttaat 20
<210> 218
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 218
ccttgttttc ttctggttaa 20
<210> 219
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 219
tccttgtttt cttctggtta 20
<210> 220
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 220
ctccttgttt tcttctggtt 20
<210> 221
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 221
cctccttgtt ttcttctggt 20
<210> 222
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 222
ccctccttgt tttcttctgg 20
<210> 223
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 223
tccctccttg ttttcttctg 20
<210> 224
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 224
ttccctcctt gttttcttct 20
<210> 225
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 225
tttccctcct tgttttcttc 20
<210> 226
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 226
gtttccctcc ttgttttctt 20
<210> 227
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 227
tgtttccctc cttgttttct 20
<210> 228
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 228
ttgtttccct ccttgttttc 20
<210> 229
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 229
gttgtttccc tccttgtttt 20
<210> 230
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 230
ggttgtttcc ctccttgttt 20
<210> 231
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 231
cggttgtttc cctccttgtt 20
<210> 232
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 232
gcggttgttt ccctccttgt 20
<210> 233
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 233
tgcggttgtt tccctccttg 20
<210> 234
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 234
ctgcggttgt ttccctcctt 20
<210> 235
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 235
gctgcggttg tttccctcct 20
<210> 236
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 236
ggctgcggtt gtttccctcc 20
<210> 237
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 237
aggctgcggt tgtttccctc 20
<210> 238
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 238
caggctgcgg ttgtttccct 20
<210> 239
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 239
acaggctgcg gttgtttccc 20
<210> 240
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 240
ctacaggctg cggttgtttc 20
<210> 241
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 241
gctacaggct gcggttgttt 20
<210> 242
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 242
tgctacaggc tgcggttgtt 20
<210> 243
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 243
ttgctacagg ctgcggttgt 20
<210> 244
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 244
cttgctacag gctgcggttg 20
<210> 245
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 245
gcttgctaca ggctgcggtt 20
<210> 246
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 246
agcttgctac aggctgcggt 20
<210> 247
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 247
gagcttgcta caggctgcgg 20
<210> 248
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 248
agagcttgct acaggctgcg 20
<210> 249
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 249
aaaaaacagt agttgtggtc 20
<210> 250
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 250
gccaactcag atttcacctt 20
<210> 251
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 251
ccagagcttg ctacaggctg 20
<210> 252
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 252
tccagagctt gctacaggct 20
<210> 253
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 253
ttccagagct tgctacaggc 20
<210> 254
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 254
gttccagagc ttgctacagg 20
<210> 255
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 255
agttccagag cttgctacag 20
<210> 256
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 256
gagttccaga gcttgctaca 20
<210> 257
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 257
tgagttccag agcttgctac 20
<210> 258
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 258
ctgagttcca gagcttgcta 20
<210> 259
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 259
cctgagttcc agagcttgct 20
<210> 260
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 260
tcctgagttc cagagcttgc 20
<210> 261
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 261
ctcctgagtt ccagagcttg 20
<210> 262
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 262
actcctgagt tccagagctt 20
<210> 263
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 263
gactcctgag ttccagagct 20
<210> 264
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 264
cgactcctga gttccagagc 20
<210> 265
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 265
gcgactcctg agttccagag 20
<210> 266
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 266
cgcgactcct gagttccaga 20
<210> 267
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 267
gcgcgactcc tgagttccag 20
<210> 268
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 268
cgcgcgactc ctgagttcca 20
<210> 269
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 269
gcgcgcgact cctgagttcc 20
<210> 270
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 270
agcgcgcgac tcctgagttc 20
<210> 271
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 271
tagcgcgcga ctcctgagtt 20
<210> 272
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 272
ctagcgcgcg actcctgagt 20
<210> 273
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 273
cctagcgcgc gactcctgag 20
<210> 274
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 274
ccctagcgcg cgactcctga 20
<210> 275
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 275
cccctagcgc gcgactcctg 20
<210> 276
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 276
gcccctagcg cgcgactcct 20
<210> 277
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 277
ggcccctagc gcgcgactcc 20
<210> 278
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 278
cggcccctag cgcgcgactc 20
<210> 279
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 279
ccggccccta gcgcgcgact 20
<210> 280
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 280
ccccggcccc tagcgcgcga 20
<210> 281
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 281
gccccggccc ctagcgcgcg 20
<210> 282
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 282
ggccccggcc cctagcgcgc 20
<210> 283
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 283
cggccccggc ccctagcgcg 20
<210> 284
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 284
ccggccccgg cccctagcgc 20
<210> 285
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 285
cccggccccg gcccctagcg 20
<210> 286
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 286
ccccggcccc ggcccctagc 20
<210> 287
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 287
gccccggccc cggcccctag 20
<210> 288
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 288
ggccccggcc ccggccccta 20
<210> 289
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 289
acgccccggc cccggccccg 20
<210> 290
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 290
cacgccccgg ccccggcccc 20
<210> 291
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 291
ccacgccccg gccccggccc 20
<210> 292
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 292
accacgcccc ggcccccggcc 20
<210> 293
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 293
gaccacgccc cggcccccggc 20
<210> 294
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 294
cgaccacgcc ccggcccccgg 20
<210> 295
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 295
ccgaccacgc cccggcccccg 20
<210> 296
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 296
cccgaccacg ccccggcccc 20
<210> 297
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 297
ccccgaccac gccccggccc 20
<210> 298
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 298
gccccgacca cgcccccggcc 20
<210> 299
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 299
cgccccgacc acgcccccggc 20
<210> 300
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 300
ccgccccgac cacgcccccgg 20
<210> 301
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 301
cccgccccga ccacgccccg 20
<210> 302
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 302
gcccgccccg accacgcccc 20
<210> 303
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 303
ggcccgcccc gaccacgccc 20
<210> 304
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 304
gggcccgccc cgaccacgcc 20
<210> 305
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 305
cgggcccgcc ccgaccacgc 20
<210> 306
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 306
ccgggcccgc cccgaccacg 20
<210> 307
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 307
cccgggcccg ccccgaccac 20
<210> 308
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 308
ccccgggccc gccccgacca 20
<210> 309
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 309
cccccgggcc cgccccgacc 20
<210> 310
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 310
gccccgggc ccgccccgac 20
<210> 311
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 311
cgccccggg cccgccccga 20
<210> 312
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 312
cccgcccccg ggcccgcccc 20
<210> 313
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 313
gcccgccccc gggcccgccc 20
<210> 314
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 314
ggcccgcccc cgggcccgcc 20
<210> 315
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 315
cgccccgggc ccgccccccgg 20
<210> 316
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 316
cccgcccccgg gcccgccccc 20
<210> 317
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 317
ccccgccccg ggcccgcccc 20
<210> 318
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 318
gccccgcccc gggcccgccc 20
<210> 319
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 319
agccccgccc cgggcccgcc 20
<210> 320
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 320
cagccccgcc ccgggcccgc 20
<210> 321
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 321
gcagccccgc cccgggcccg 20
<210> 322
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 322
cgcagccccg ccccgggccc 20
<210> 323
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 323
ctacacacca aagaatgcca 20
<210> 324
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 324
ggaataaggt cactagttcg 20
<210> 325
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 325
cagagcttgc tacaggctgc 20
<210> 326
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 326
ccgcagcccc gccccgggcc 20
<210> 327
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 327
accgcagccc cgccccgggc 20
<210> 328
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 328
aaccgcagcc ccgccccggg 20
<210> 329
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 329
caaccgcagc cccgccccgg 20
<210> 330
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 330
gcaaccgcag ccccgccccg 20
<210> 331
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 331
cgcaaccgca gccccgcccc 20
<210> 332
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 332
ccgcaaccgc agccccgccc 20
<210> 333
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 333
accgcaaccg cagccccgcc 20
<210> 334
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 334
caccgcaacc gcagccccgc 20
<210> 335
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 335
gcaccgcaac cgcagccccg 20
<210> 336
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 336
ggcaccgcaa ccgcagcccc 20
<210> 337
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 337
aggcaccgca accgcagccc 20
<210> 338
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 338
caggcaccgc aaccgcagcc 20
<210> 339
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 339
gcaggcaccg caaccgcagc 20
<210> 340
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 340
cgcaggcacc gcaaccgcag 20
<210> 341
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 341
gcgcaggcac cgcaaccgca 20
<210> 342
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 342
ggcgcaggca ccgcaaccgc 20
<210> 343
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 343
gggcgcaggc accgcaaccg 20
<210> 344
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 344
tctctctttc ctagcgggac 20
<210> 345
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 345
atctctcttt cctagcggga 20
<210> 346
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 346
tatctctctt tcctagcggg 20
<210> 347
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 347
atatctctct ttcctagcgg 20
<210> 348
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 348
gatatctctc tttcctagcg 20
<210> 349
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 349
agatatctct ctttcctagc 20
<210> 350
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 350
gagatatctc tctttcctag 20
<210> 351
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 351
ggagatatct ctctttccta 20
<210> 352
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 352
cggagatatc tctctttcct 20
<210> 353
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 353
ccggagatat ctctctttcc 20
<210> 354
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 354
tccggagata tctctctttc 20
<210> 355
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 355
ctccggagat atctctcttt 20
<210> 356
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 356
gctccggaga tatctctctt 20
<210> 357
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 357
tgctccggag atatctctct 20
<210> 358
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 358
atgctccgga gatatctctc 20
<210> 359
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 359
aatgctccgg agatatctct 20
<210> 360
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 360
tctgctcttg ctagaccccg 20
<210> 361
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 361
atctgctctt gctagacccc 20
<210> 362
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 362
tatctgctct tgctagaccc 20
<210> 363
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 363
atatctgctc ttgctagacc 20
<210> 364
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 364
gatatctgct cttgctagac 20
<210> 365
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 365
agatatctgc tcttgctaga 20
<210> 366
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 366
gagatatctg ctcttgctag 20
<210> 367
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 367
ggagatatct gctcttgcta 20
<210> 368
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 368
cggagatatc tgctcttgct 20
<210> 369
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 369
ccggagatat ctgctcttgc 20
<210> 370
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 370
tccggagata tctgctcttg 20
<210> 371
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 371
ctccggagat atctgctctt 20
<210> 372
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 372
gctccggaga tatctgctct 20
<210> 373
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 373
tgctccggag atatctgctc 20
<210> 374
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 374
atgctccgga gatatctgct 20
<210> 375
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 375
aatgctccgg agatatctgc 20
<210> 376
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 376
aaatgctccg gagatatctg 20
<210> 377
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 377
tgctccggag atatcaagcg 20
<210> 378
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 378
atgctccgga gatatcaagc 20
<210> 379
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 379
aatgctccgg agatatcaag 20
<210> 380
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 380
aaatgctccg gagatatcaa 20
<210> 381
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 381
caaatgctcc ggagatatca 20
<210> 382
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 382
ggtaacttca aactcttggg 20
<210> 383
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 383
gccatgattt cttgtctggg 20
<210> 384
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 384
tctcctaaac ccacacctgc 20
<210> 385
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 385
atctcctaaa cccacacctg 20
<210> 386
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 386
tatctcctaa acccacacct 20
<210> 387
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 387
atatctccta aacccacacc 20
<210> 388
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 388
gatatctcct aaacccacac 20
<210> 389
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 389
agatatctcc taaacccaca 20
<210> 390
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 390
gagatatctc ctaaacccac 20
<210> 391
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 391
ggagatatct cctaaaccca 20
<210> 392
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 392
cggagatatc tcctaaaccc 20
<210> 393
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 393
ccggagatat ctcctaaacc 20
<210> 394
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 394
tccggagata tctcctaaac 20
<210> 395
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 395
ctccggagat atctcctaaa 20
<210> 396
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 396
gctccggaga tatctcctaa 20
<210> 397
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 397
tgctccggag atatctccta 20
<210> 398
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 398
atgctccgga gatatctcct 20
<210> 399
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 399
aatgctccgg agatatctcc 20
<210> 400
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>

<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 400
aaatgctccg gagatatctc 20
<210> 401
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 401
gggacactac aaggtagtat 20
<210> 402
<400> 402
000
<210> 403
<400> 403
000
<210> 404
<400> 404
000
<210> 405
<400> 405
000
<210> 406
<400> 406
000
<210> 407
<400> 407
000
<210> 408
<400> 408
000
<210> 409
<400> 409
000
<210> 410
<400> 410
000
<210> 411
<400> 411
000
<210> 412
<400> 412
000
<210> 413
<400> 413
000
<210> 414

<400> 414
000
<210> 415
<400> 415
000
<210> 416
<400> 416
000
<210> 417
<400> 417
000
<210> 418
<400> 418
000
<210> 419
<400> 419
000
<210> 420
<400> 420
000
<210> 421
<400> 421
000
<210> 422
<400> 422
000
<210> 423
<400> 423
000
<210> 424
<400> 424
000
<210> 425
<400> 425
000
<210> 426
<400> 426
000
<210> 427
<400> 427
000
<210> 428
<400> 428
000
<210> 429
<400> 429
000
<210> 430

<400> 430
000
<210> 431
<400> 431
000
<210> 432
<400> 432
000
<210> 433
<400> 433
000
<210> 434
<400> 434
000
<210> 435
<400> 435
000
<210> 436
<400> 436
000
<210> 437
<400> 437
000
<210> 438
<400> 438
000
<210> 439
<400> 439
000
<210> 440
<400> 440
000
<210> 441
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 441
tcacattatc caaatgctcc 20
<210> 442
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 442
ctgtcacatt atccaaatgc 20

<210> 443
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 443
caactgtcac attatccaaa 20
<210> 444
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 444
ttccaactgt cacattatcc 20
<210> 445
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 445
tgcattccaa ctgtcacatt 20
<210> 446
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 446
cactgcattc caactgtcac 20
<210> 447
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 447
catcactgca ttccaactgt 20
<210> 448
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 448
cgacatcact gcattccaac 20

<210> 449
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 449
agtcgacatc actgcattcc 20
<210> 450
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 450
aagagtcgac atcactgcat 20
<210> 451
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 451
gcaaagagtc gacatcactg 20
<210> 452
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 452
tgggcaaaga gtcgacatca 20
<210> 453
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 453
cggtgggcaa agagtcgaca 20
<210> 454
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 454
tggcggtggg caaagagtcg 20

<210> 455
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 455
gagatggcgg tgggcaaaga 20
<210> 456
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 456
ctggagatgg cggtgggcaa 20
<210> 457
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 457
acagctggag atggcggtgg 20
<210> 458
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 458
gcaacagctg gagatggcgg 20
<210> 459
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 459
ttggcaacag ctggagatgg 20
<210> 460
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 460
gtcttggcaa cagctggaga 20

<210> 461
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 461
tctgtcttgg caacagctgg 20
<210> 462
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 462
tctctgtctt ggcaacagct 20
<210> 463
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 463
gcaatctctg tcttggcaac 20
<210> 464
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 464
agcaatctct gtcttggcaa 20
<210> 465
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 465
aaagcaatct ctgtcttggc 20
<210> 466
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 466
cttaaagcaa tctctgtctt 20

<210> 467
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 467
ccacttaaag caatctctgt 20
<210> 468
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 468
agctgctaat aaaggtgatt 20
<210> 469
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 469
agtagctgct aataaaggtg 20
<210> 470
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 470
aaaagtagct gctaataaag 20
<210> 471
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 471
agcaaaagta gctgctaata 20
<210> 472
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 472
gtaagcaaaa gtagctgcta 20

<210> 473
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 473
ccagtaagca aaagtagctg 20
<210> 474
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 474
gtcccagtaa gcaaaagtag 20
<210> 475
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 475
tgtcccagta agcaaaagta 20
<210> 476
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 476
attgtcccag taagcaaaag 20
<210> 477
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 477
atattgtccc agtaagcaaa 20
<210> 478
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 478
aatattgtcc cagtaagcaa 20

<210> 479
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 479
aagaatattg tcccagtaag 20
<210> 480
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 480
accaagaata ttgtcccagt 20
<210> 481
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 481
aggaccaaga atattgtccc 20
<210> 482
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 482
tctaggacca agaatattgt 20
<210> 483
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 483
tactctagga ccaagaatat 20
<210> 484
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 484
ccttactcta ggaccaagaa 20

<210> 485
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 485
gtgccttact ctaggaccaa 20
<210> 486
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 486
aatgtgcctt actctaggac 20
<210> 487
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 487
agcccaaatg tgccttactc 20
<210> 488
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 488
ctttggagcc caaatgtgcc 20
<210> 489
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 489
tgtctttgga gcccaaatgt 20
<210> 490
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 490
ttctgtcttt ggagcccaaa 20

<210> 491
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 491
gttctgtctt tggagcccaa 20
<210> 492
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 492
ctgttctgtc tttggagccc 20
<210> 493
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 493
tacctgttct gtctttggag 20
<210> 494
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 494
aagtacctgt tctgtctttg 20
<210> 495
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 495
gagaagtacc tgttctgtct 20
<210> 496
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 496
actgagaagt acctgttctg 20

<210> 497
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 497
tcactgagaa gtacctgttc 20
<210> 498
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 498
atcactgaga agtacctgtt 20
<210> 499
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 499
tccatcactg agaagtacct 20
<210> 500
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 500
tttctccatc actgagaagt 20
<210> 501
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 501
ttatttctcc atcactgaga 20
<210> 502
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 502
aagttatttc tccatcactg 20

<210> 503
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 503
gaaaagttat ttctccatca 20
<210> 504
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 504
ggttggcaag aaaagttatt 20
<210> 505
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 505
tgtggttggc aagaaaagtt 20
<210> 506
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 506
gagtgtggtt ggcaagaaaa 20
<210> 507
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 507
ttagagtgtg gttggcaaga 20
<210> 508
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 508
catttagagt gtggttggca 20

<210> 509
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 509
ccatttagag tgtggttggc 20
<210> 510
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 510
tttctccatt tagagtgtgg 20
<210> 511
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 511
ggatttctcc atttagagtg 20
<210> 512
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 512
cgccaccgcc tgcgcctccg 20
<210> 513
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 513
actcgccacc gcctgcgcct 20
<210> 514
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 514
tccactcgcc accgcctgcg 20

<210> 515
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 515
atatccactc gccaccgcct 20
<210> 516
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 516
gagatatcca ctcgccaccg 20
<210> 517
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 517
ttcgaaggat ttctccattt 20
<210> 518
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 518
catttcgaag gatttctcca 20
<210> 519
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 519
ctgcatttcg aaggatttct 20
<210> 520
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 520
tctctgcatt tcgaaggatt 20

<210> 521
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 521
cactctctgc atttcgaagg 20
<210> 522
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 522
caccactctc tgcatttcga 20
<210> 523
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 523
agcaccactc tctgcatttc 20
<210> 524
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 524
tagcaccact ctctgcattt 20
<210> 525
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 525
ctatagcacc actctctgca 20
<210> 526
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 526
catctatagc accactctct 20

<210> 527
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 527
actttacatc tatagcacca 20
<210> 528
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 528
aaaactttac atctatagca 20
<210> 529
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 529
aagacaaaaa actttacatc 20
<210> 530
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 530
caagacaaaa aactttacat 20
<210> 531
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 531
gacaagacaa aaaactttac 20
<210> 532
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 532
tcagacaaga caaaaaactt 20

<210> 533
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 533
tttcagacaa gacaaaaaac 20
<210> 534
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 534
cttttcagac aagacaaaaa 20
<210> 535
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 535
tccctttca gacaagacaa 20
<210> 536
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 536
cactcccttt tcagacaaga 20
<210> 537
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 537
aatcactccc ttttcagaca 20
<210> 538
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 538
aataatcact ccctttcag 20

<210> 539
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 539
acaataatca ctccctttc 20
<210> 540
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 540
aacaataatc actccctttt 20
<210> 541
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 541
tgaaacaata atcactccct 20
<210> 542
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 542
taatgaaaca ataatcactc 20
<210> 543
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 543
gattaatgaa acaataatca 20
<210> 544
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 544
tcaaagatta atgaaacaat 20

<210> 545
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 545
ccatcaaaga ttaatgaaac 20
<210> 546
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 546
tttccatcaa agattaatga 20
<210> 547
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 547
cagtttccat caaagattaa 20
<210> 548
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 548
ttccagtttc catcaaagat 20
<210> 549
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 549
ccattccagt ttccatcaaa 20
<210> 550
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 550
tccccattcc agtttccatc 20

<210> 551
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 551
cgatccccat tccagtttcc 20
<210> 552
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 552
ctgcgatccc cattccagtt 20
<210> 553
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 553
gtgctgcgat ccccattcca 20
<210> 554
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 554
tatgtgctgc gatccccatt 20
<210> 555
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 555
ggaagtataa ttgatagtcc 20
<210> 556
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 556
tgtggaagta taattgatag 20

<210> 557
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 557
gtctgtggaa gtataattga 20
<210> 558
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 558
tctgtctgtg gaagtataat 20
<210> 559
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 559
agttctgtct gtggaagtat 20
<210> 560
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 560
ctaagttctg tctgtggaag 20
<210> 561
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 561
aaactaagtt ctgtctgtgg 20
<210> 562
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 562
tagaaactaa gttctgtctg 20

<210> 563
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 563
aggtagaaac taagttctgt 20
<210> 564
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 564
gggaggtaga aactaagttc 20
<210> 565
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 565
agtgggaggt agaaactaag 20
<210> 566
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 566
tgaagtggga ggtagaaact 20
<210> 567
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 567
ctatgaagtg ggaggtagaa 20
<210> 568
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 568
actctatgaa gtgggaggta 20

<210> 569
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 569
acactctatg aagtgggagg 20
<210> 570
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 570
cacactctat gaagtgggag 20
<210> 571
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 571
acacactcta tgaagtggga 20
<210> 572
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 572
acacacactc tatgaagtgg 20
<210> 573
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 573
tcaacacaca ctctatgaag 20
<210> 574
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 574
ctatcaacac acactctatg 20

<210> 575
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 575
aatctatcaa cacacactct 20
<210> 576
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 576
gttaatctat caacacacac 20
<210> 577
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 577
gtgttaatct atcaacacac 20
<210> 578
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 578
tgtgttaatc tatcaacaca 20
<210> 579
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 579
tatgtgttaa tctatcaaca 20
<210> 580
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 580
atatgtgtta atctatcaac 20

<210> 581
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 581
attatatgtg ttaatctatc 20
<210> 582
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 582
cggattatat gtgttaatct 20
<210> 583
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 583
ttccggatta tatgtgttaa 20
<210> 584
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 584
cctttccgga ttatatgtgt 20
<210> 585
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 585
cttcctttcc ggattatatg 20
<210> 586
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 586
attcttcctt tccggattat 20

<210> 587
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 587
catattcttc ctttccggat 20
<210> 588
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 588
atccatattc ttcctttccg 20
<210> 589
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 589
atgcatccat attcttcctt 20
<210> 590
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 590
ttatgcatcc atattcttcc 20
<210> 591
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 591
tccttatgca tccatattct 20
<210> 592
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 592
ctttccttat gcatccatat 20

<210> 593
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 593
tgtctttcct tatgcatcca 20
<210> 594
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 594
aggacctccc tcctgtttct 20
<210> 595
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 595
agaagtaatg ccagacagat 20
<210> 596
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 596
ctttgtttct ctgaaagcaa 20
<210> 597
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 597
gtggttggtc cactgctatt 20
<210> 598
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 598
ttgagggaag ccaagattca 20

<210> 599
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 599
agagctgtac aattatttta 20
<210> 600
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 600
ggtaatgaca ctactgctgt 20
<210> 601
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 601
gatcctaatc ctgtctatgc 20
<210> 602
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 602
acttgtgggt tgaattgtgt 20
<210> 603
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 603
taccttatgc atccatattc 20
<210> 604
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 604
gatgttcact gcatataatt 20

<210> 605
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 605
ccagatgtat ttgtatctaa 20
<210> 606
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 606
taatgtggag ctaccatttc 20
<210> 607
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 607
gctcccaaga agaatccagg 20
<210> 608
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 608
acttacacat agtagtaagc 20
<210> 609
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 609
aaagagacca aaggctacat 20
<210> 610
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 610
ggaattctct tgggaaccat 20

<210> 611
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 611
tcttgtcttt ccttatgcat 20
<210> 612
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 612
ttttcttgtc tttccttatg 20
<210> 613
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 613
tggacatttt cttgtctttc 20
<210> 614
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 614
ttctggacat tttcttgtct 20
<210> 615
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 615
atcttctgga cattttcttg 20
<210> 616
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 616
taatcttctg gacattttct 20

<210> 617
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 617
aagataatct tctggacatt 20
<210> 618
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 618
tctaagataa tcttctggac 20
<210> 619
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 619
ccttctaaga taatcttctg 20
<210> 620
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 620
gtgccttcta agataatctt 20
<210> 621
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 621
tctgtgcctt ctaagataat 20
<210> 622
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 622
ctctctgtgc cttctaagat 20

<210> 623
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 623
attctctctg tgccttctaa 20
<210> 624
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 624
tccattctct ctgtgccttc 20
<210> 625
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 625
tcttccattc tctctgtgcc 20
<210> 626
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 626
tgatcttcca ttctctctgt 20
<210> 627
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 627
gaccctgatc ttccattctc 20
<210> 628
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 628
tctgaccctg atcttccatt 20

<210> 629
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 629
tactctgacc ctgatcttcc 20
<210> 630
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 630
taatactctg accctgatct 20
<210> 631
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 631
gaataatact ctgaccctga 20
<210> 632
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 632
gcattggaat aatactctga 20
<210> 633
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 633
taagcattgg aataatactc 20
<210> 634
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 634
cagtaagcat tggaataata 20

<210> 635
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 635
ctccagtaag cattggaata 20
<210> 636
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 636
cttctccagt aagcattgga 20
<210> 637
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 637
tcacttctcc agtaagcatt 20
<210> 638
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 638
gaatcacttc tccagtaagc 20
<210> 639
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 639
caggaatcac ttctccagta 20
<210> 640
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 640
ttacaggaat cacttctcca 20

<210> 641
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 641
ccattacagg aatcacttct 20
<210> 642
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 642
aagcagttcc attacaggaa 20
<210> 643
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 643
tgaaagcagt tccattacag 20
<210> 644
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 644
agatgaaagc agttccatta 20
<210> 645
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 645
catagatgaa agcagttcca 20
<210> 646
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 646
tttcatagat gaaagcagtt 20

<210> 647
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 647
gtgtgatttc atagatgaaa 20
<210> 648
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 648
cactgtgtga tttcatagat 20
<210> 649
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 649
gaacactgtg tgatttcata 20
<210> 650
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 650
caggaacact gtgtgatttc 20
<210> 651
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 651
tttcttcagg aacactgtgt 20
<210> 652
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 652
ctatttcttc aggaacactg 20

<210> 653
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 653
tatctatttc ttcaggaaca 20
<210> 654
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 654
ctatatctat ttcttcagga 20
<210> 655
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 655
cagctatatc tatttcttca 20
<210> 656
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 656
tatcagctat atctatttct 20
<210> 657
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 657
ctgtatcagc tatatctatt 20
<210> 658
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 658
gtactgtatc agctatatct 20

<210> 659
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 659
tgagtactgt atcagctata 20
<210> 660
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 660
cattgagtac tgtatcagct 20
<210> 661
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 661
catcattgag tactgtatca 20
<210> 662
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 662
catcatcatt gagtactgta 20
<210> 663
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 663
tatcatcatc attgagtact 20
<210> 664
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 664
caatatcatc atcattgagt 20

<210> 665
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 665
gtcaccaata tcatcatcat 20
<210> 666
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 666
ttgagaagaa agccttcatg 20
<210> 667
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 667
actatactga aatgtaaata 20
<210> 668
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 668
tatcaaactg gaacacagga 20
<210> 669
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 669
tgggcaaaag ccttttaaaa 20
<210> 670
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 670
gcaaacatag taaaaaatta 20

<210> 671
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 671
ttctcctgat tttaagagtt 20
<210> 672
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 672
aagaatgact tgcacttttc 20
<210> 673
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 673
aaagataact tcacagaaaa 20
<210> 674
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 674
ctttctactt tagggaaaaa 20
<210> 675
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 675
tttttcaata gacatgttct 20
<210> 676
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 676
cttgtctttc ctgagcaaga 20

<210> 677
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 677
acctgatctt ccattctctc 20
<210> 678
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 678
ctccataaaa gctccattaa 20
<210> 679
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 679
tgtttactga tttaactctt 20
<210> 680
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 680
aacagaaaaa aaaagggagc 20
<210> 681
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 681
gtaccttaaa gaacatatca 20
<210> 682
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 682
aaatgtaaat tgcatgagtc 20

<210> 683
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 683
gggtaagaaa tatcactgac 20
<210> 684
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 684
aaccatgctt ctcaaactct 20
<210> 685
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 685
aagaacttct ctgctttaca 20
<210> 686
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 686
aatggaagta aaagtgaaga 20
<210> 687
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 687
aacagccatg tttaaaatat 20
<210> 688
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 688
ttaaagtatc atctgtctca 20

<210> 689
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 689
caatttggta aaggagatca 20
<210> 690
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 690
acacagaata actgtctctg 20
<210> 691
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 691
gcttattgac cagcaaataa 20
<210> 692
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 692
cccagtaaaa gcagaatttt 20
<210> 693
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 693
attaatagta gtcaacttaa 20
<210> 694
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 694
acttgaactt ctcagcagta 20

<210> 695
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 695
agaagaggct ctaaaagaaa 20
<210> 696
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 696
aaaggcaact cctccttttc 20
<210> 697
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 697
acagtattgt tcaaaataaa 20
<210> 698
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 698
cagatgacag ctacaactga 20
<210> 699
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 699
gaataatgac tagatccgtg 20
<210> 700
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 700
ataattatca tgcctgttta 20

<210> 701
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 701
ctttagtaac ctccacaact 20
<210> 702
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 702
gaatttaaat gtgatgctac 20
<210> 703
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 703
tgtcagaccc agggccattt 20
<210> 704
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 704
acttatttta tgaaatgatt 20
<210> 705
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 705
ttttagctaa acatattttt 20
<210> 706
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 706
cagtctcatc agttttgtga 20

<210> 707
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 707
tgtaaagtgt ctcaaatatg 20
<210> 708
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 708
cttgaaattg taattttgaa 20
<210> 709
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 709
aatcaaaatc agcacatata 20
<210> 710
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 710
accaaatagg taaggaaaac 20
<210> 711
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 711
aaagatctcc tttaaaattt 20
<210> 712
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 712
ctttagagag tatggaatca 20

<210> 713
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 713
caaagctcac ttttattctt 20
<210> 714
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 714
acacagtatc aaacaagtct 20
<210> 715
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 715
aagctgggca ataaaaaata 20
<210> 716
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 716
ctgaccctgc acaataaagt 20
<210> 717
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 717
catctatttc ttcaggaaca 20
<210> 718
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 718
gaatattaat aatatacata 20

<210> 719
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 719
aggattttgt gtgtgcttat 20
<210> 720
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 720
ttttaggaat tataaaagta 20
<210> 721
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 721
acacagtttt gtttcaaaag 20
<210> 722
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 722
ggaaactaaa tttgtgacta 20
<210> 723
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 723
ctcttaacac tcatagtgtg 20
<210> 724
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 724
gagactaacc taaatgacaa 20

<210> 725
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 725
caaatgtgaa agctggtcaa 20
<210> 726
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 726
taacacactg ccttcatttc 20
<210> 727
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 727
tatctaaaat gcatcaaaaa 20
<210> 728
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 728
cttgagaaga aagccttcat 20
<210> 729
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 729
ccaaatcttg tcataggtga 20
<210> 730
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 730
taacacaaat ttaagcaaca 20

<210> 731
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 731
aaatagcaaa tggaataaca 20
<210> 732
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 732
aaaccagaat caagcaaggg 20
<210> 733
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 733
catctacagt acaacttaat 20
<210> 734
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 734
agatcagtat aaatatgaat 20
<210> 735
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 735
gtttaagggc acaaactctt 20
<210> 736
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 736
aggtgtatag agaattcagg 20

<210> 737
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 737
tactcaatgc ttataacaac 20
<210> 738
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 738
ggaactaaca tgtaggcact 20
<210> 739
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 739
cataaaagtg aatactttat 20
<210> 740
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 740
aggctcttag gttaaacaca 20
<210> 741
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 741
gctgacactg aacagataca 20
<210> 742
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 742
catgtagaga gattaagtga 20

<210> 743
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 743
atcatttaat taatgtattt 20
<210> 744
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 744
gtgagagcaa gtagtggg 18
<210> 745
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 745
tgtgagagca agtagtgg 18
<210> 746
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 746
ctgtgagagc aagtagtg 18
<210> 747
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 747
actgtgagag caagtagt 18
<210> 748
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 748
tactgtgaga gcaagtag 18

<210> 749
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 749
gtactgtgag agcaagta 18
<210> 750
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 750
agtactgtga gagcaagt 18
<210> 751
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 751
gagtactgtg agagcaag 18
<210> 752
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 752
cgagtactgt gagagcaa 18
<210> 753
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 753
gcgagtactg tgagagca 18
<210> 754
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 754
agcgagtact gtgagagc 18

<210> 755
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 755
cagcgagtac tgtgagag 18
<210> 756
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 756
tcagcgagta ctgtgaga 18
<210> 757
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 757
ctcagcgagt actgtgag 18
<210> 758
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 758
cctcagcgag tactgtga 18
<210> 759
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 759
ccctcagcga gtactgtg 18
<210> 760
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 760
accctcagcg agtactgt 18

<210> 761
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 761
caccctcagc gagtactg 18
<210> 762
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 762
tcaccctcag cgagtact 18
<210> 763
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 763
ttcaccctca gcgagtac 18
<210> 764
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 764
gttcaccctc agcgagta 18
<210> 765
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 765
tgttcaccct cagcgagt 18
<210> 766
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 766
ttgttcaccc tcagcgag 18

<210> 767
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 767
cttgttcacc ctcagcga 18
<210> 768
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 768
tcttgttcac cctcagcg 18
<210> 769
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 769
ttcttgttca ccctcagc 18
<210> 770
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 770
tttcttgttc accctcag 18
<210> 771
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 771
ttttcttgtt caccctca 18
<210> 772
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 772
cttttcttgt tcaccctc 18

<210> 773
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 773
tcttttcttg ttcaccct 18
<210> 774
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 774
gtcttttctt gttcaccc 18
<210> 775
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 775
ggtcttttct tgttcacc 18
<210> 776
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 776
aggtcttttc ttgttcac 18
<210> 777
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 777
caggtctttt cttgttca 18
<210> 778
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 778
tcaggtcttt tcttgttc 18

<210> 779
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 779
atcaggtctt ttcttgtt 18
<210> 780
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 780
tatcaggtct tttcttgt 18
<210> 781
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 781
ttatcaggtc ttttcttg 18
<210> 782
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 782
tttatcaggt cttttctt 18
<210> 783
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 783
aatctttatc aggtcttt 18
<210> 784
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 784
taatctttat caggtctt 18

<210> 785
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 785
ttaatcttta tcaggtct 18
<210> 786
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 786
gttaatcttt atcaggtc 18
<210> 787
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 787
ggttaatctt tatcaggt 18
<210> 788
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 788
tggttaatct ttatcagg 18
<210> 789
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 789
ctggttaatc tttatcag 18
<210> 790
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 790
tctggttaat ctttatca 18

<210> 791
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 791
ttctggttaa tctttatc 18
<210> 792
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 792
tccctccttg ttttcttc 18
<210> 793
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 793
tttccctcct tgttttct 18
<210> 794
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 794
gtttccctcc ttgttttc 18
<210> 795
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 795
tgtttccctc cttgtttt 18
<210> 796
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 796
ttgtttccct ccttgttt 18

<210> 797
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 797
gttgtttccc tccttgtt 18
<210> 798
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 798
ggttgtttcc ctccttgt 18
<210> 799
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 799
cggttgtttc cctccttg 18
<210> 800
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 800
gcggttgttt ccctcctt 18
<210> 801
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 801
tgcggttgtt tccctcct 18
<210> 802
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 802
ctgcggttgt ttccctcc 18

<210> 803
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 803
gctgcggttg tttccctc 18
<210> 804
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 804
ggctgcggtt gtttccct 18
<210> 805
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 805
aggctgcggt tgtttccc 18
<210> 806
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 806
caggctgcgg ttgtttcc 18
<210> 807
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 807
acaggctgcg gttgtttc 18
<210> 808
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 808
tacaggctgc ggttgttt 18

<210> 809
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 809
ctacaggctg cggttgtt 18
<210> 810
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 810
gctacaggct gcggttgt 18
<210> 811
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 811
tgctacaggc tgcggttg 18
<210> 812
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 812
ttgctacagg ctgcggtt 18
<210> 813
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 813
cttgctacag gctgcggt 18
<210> 814
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 814
gcttgctaca ggctgcgg 18

<210> 815
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 815
agcttgctac aggctgcg 18
<210> 816
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 816
gagcttgcta caggctgc 18
<210> 817
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 817
agagcttgct acaggctg 18
<210> 818
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 818
cagagcttgc tacaggct 18
<210> 819
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 819
ccagagcttg ctacaggc 18
<210> 820
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 820
tccagagctt gctacagg 18

<210> 821
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 821
ttccagagct tgctacag 18
<210> 822
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 822
gttccagagc ttgctaca 18
<210> 823
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 823
agttccagag cttgctac 18
<210> 824
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 824
gagttccaga gcttgcta 18
<210> 825
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 825
tgagttccag agcttgct 18
<210> 826
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 826
ctgagttcca gagcttgc 18

<210> 827
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 827
cctgagttcc agagcttg 18
<210> 828
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 828
tcctgagttc cagagctt 18
<210> 829
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 829
ctcctgagtt ccagagct 18
<210> 830
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 830
actcctgagt tccagagc 18
<210> 831
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 831
gactcctgag ttccagag 18
<210> 832
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 832
cgactcctga gttccaga 18

<210> 833
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 833
gcgactcctg agttccag 18
<210> 834
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 834
cgcgactcct gagttcca 18
<210> 835
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 835
gcgcgactcc tgagttcc 18
<210> 836
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 836
cgcgcgactc ctgagttc 18
<210> 837
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 837
gcgcgcgact cctgagtt 18
<210> 838
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 838
agcgcgcgac tcctgagt 18

<210> 839
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 839
tagcgcgcga ctcctgag 18
<210> 840
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 840
ctagcgcgcg actcctga 18
<210> 841
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 841
cctagcgcgc gactcctg 18
<210> 842
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 842
ccctagcgcg cgactcct 18
<210> 843
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 843
cccctagcgc gcgactcc 18
<210> 844
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 844
gcccctagcg cgcgactc 18

<210> 845
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 845
ggcccctagc gcgcgact 18
<210> 846
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 846
cggcccctag cgcgcgac 18
<210> 847
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 847
ccggccccta gcgcgcga 18
<210> 848
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 848
cccggccccc agcgcgcg 18
<210> 849
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 849
ccccggcccc tagcgcgc 18
<210> 850
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 850
gccccggccc ctagcgcg 18

<210> 851
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 851
ggccccggcc cctagcgc 18
<210> 852
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 852
cggccccggc ccctagcg 18
<210> 853
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 853
ccggcccccgg cccctagc 18
<210> 854
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 854
cccggccccg gcccctag 18
<210> 855
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 855
ccccggcccc ggccccta 18
<210> 856
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 856
acgccccggc cccggccc 18

<210> 857
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 857
cacgccccgg ccccggcc 18
<210> 858
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 858
ccacgccccg gccccggc 18
<210> 859
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 859
accacgcccc ggccccgg 18
<210> 860
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 860
gaccacgccc cggccccg 18
<210> 861
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 861
cgaccacgcc ccggcccc 18
<210> 862
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 862
ccgaccacgc cccggccc 18

<210> 863
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 863
cccgaccacg ccccggcc 18
<210> 864
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 864
ccccgaccac gccccggc 18
<210> 865
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 865
gccccgacca cgcccccgg 18
<210> 866
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 866
cgccccgacc acgccccg 18
<210> 867
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 867
ccgccccgac cacgcccc 18
<210> 868
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 868
cccgccccga ccacgccc 18

<210> 869
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 869
gcccgccccg accacgcc 18
<210> 870
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 870
ggcccgcccc gaccacgc 18
<210> 871
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 871
gggcccgccc cgaccacg 18
<210> 872
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 872
cgggcccgcc ccgaccac 18
<210> 873
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 873
ccgggcccgc cccgacca 18
<210> 874
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 874
cccgggcccg ccccgacc 18

<210> 875
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 875
ccccgggccc gccccgac 18
<210> 876
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 876
agccccgccc cgggcccg 18
<210> 877
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 877
cagccccgcc ccgggccc 18
<210> 878
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 878
gcagccccgc cccgggcc 18
<210> 879
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 879
cgcagccccg ccccgggc 18
<210> 880
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 880
ccgcagcccc gccccggg 18

<210> 881
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 881
accgcagccc cgccccgg 18
<210> 882
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 882
aaccgcagcc ccgccccg 18
<210> 883
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 883
caaccgcagc cccgcccc 18
<210> 884
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 884
gcaaccgcag ccccgccc 18
<210> 885
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 885
cgcaaccgca gccccgcc 18
<210> 886
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 886
ccgcaaccgc agccccgc 18

<210> 887
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 887
accgcaaccg cagccccg 18
<210> 888
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 888
caccgcaacc gcagcccc 18
<210> 889
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 889
gcaccgcaac cgcagccc 18
<210> 890
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 890
ggcaccgcaa ccgcagcc 18
<210> 891
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 891
aggcaccgca accgcagc 18
<210> 892
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 892
caggcaccgc aaccgcag 18

<210> 893
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 893
gcaggcaccg caaccgca 18
<210> 894
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 894
cgcaggcacc gcaaccgc 18
<210> 895
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 895
gcgcaggcac cgcaaccg 18
<210> 896
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 896
ggcgcaggca ccgcaacc 18
<210> 897
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 897
gggcgcaggc accgcaac 18
<210> 898
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 898
tgagagcaag tagtggg 17

<210> 899
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 899
gtgagagcaa gtagtgg 17
<210> 900
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 900
tgtgagagca agtagtg 17
<210> 901
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 901
ctgtgagagc aagtagt 17
<210> 902
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 902
actgtgagag caagtag 17
<210> 903
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 903
tactgtgaga gcaagta 17
<210> 904
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 904
gtactgtgag agcaagt 17

<210> 905
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 905
agtactgtga gagcaag 17
<210> 906
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 906
gagtactgtg agagcaa 17
<210> 907
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 907
cgagtactgt gagagca 17
<210> 908
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 908
gcgagtactg tgagagc 17
<210> 909
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 909
agcgagtact gtgagag 17
<210> 910
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 910
cagcgagtac tgtgaga 17

<210> 911
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 911
tcagcgagta ctgtgag 17
<210> 912
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 912
ctcagcgagt actgtga 17
<210> 913
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 913
cctcagcgag tactgtg 17
<210> 914
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 914
ccctcagcga gtactgt 17
<210> 915
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 915
accctcagcg agtactg 17
<210> 916
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 916
caccctcagc gagtact 17

<210> 917
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 917
tcaccctcag cgagtac 17
<210> 918
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 918
ttcaccctca gcgagta 17
<210> 919
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 919
gttcaccctc agcgagt 17
<210> 920
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 920
tgttcaccct cagcgag 17
<210> 921
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 921
ttgttcaccc tcagcga 17
<210> 922
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 922
cttgttcacc ctcagcg 17

<210> 923
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 923
tcttgttcac cctcagc 17
<210> 924
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 924
ttcttgttca ccctcag 17
<210> 925
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 925
tttcttgttc accctca 17
<210> 926
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 926
ttttcttgtt caccctc 17
<210> 927
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 927
cttttcttgt tcaccct 17
<210> 928
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 928
tcttttcttg ttcaccc 17

<210> 929
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 929
gtcttttctt gttcacc 17
<210> 930
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 930
ggtcttttct tgttcac 17
<210> 931
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 931
aggtcttttc ttgttca 17
<210> 932
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 932
caggtctttt cttgttc 17
<210> 933
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 933
tcaggtcttt tcttgtt 17
<210> 934
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 934
atcaggtctt ttcttgt 17

<210> 935
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 935
tatcaggtct tttcttg 17
<210> 936
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 936
ttatcaggtc ttttctt 17
<210> 937
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 937
atctttatca ggtcttt 17
<210> 938
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 938
aatctttatc aggtctt 17
<210> 939
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 939
taatctttat caggtct 17
<210> 940
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 940
ttaatcttta tcaggtc 17

<210> 941
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 941
gttaatcttt atcaggt 17
<210> 942
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 942
ggttaatctt tatcagg 17
<210> 943
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 943
tggttaatct ttatcag 17
<210> 944
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 944
ctggttaatc tttatca 17
<210> 945
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 945
tctggttaat ctttatc 17
<210> 946
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 946
ccctccttgt tttcttc 17

<210> 947
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 947
tccctccttg ttttctt 17
<210> 948
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 948
ttccctcctt gttttct 17
<210> 949
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 949
tttccctcct tgttttc 17
<210> 950
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 950
gtttccctcc ttgtttt 17
<210> 951
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 951
tgtttccctc cttgttt 17
<210> 952
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 952
ttgtttccct ccttgtt 17

<210> 953
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 953
ggttgtttcc ctccttg 17
<210> 954
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 954
cggttgtttc cctcctt 17
<210> 955
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 955
gcggttgttt ccctcct 17
<210> 956
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 956
tgcggttgtt tccctcc 17
<210> 957
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 957
ctgcggttgt ttccctc 17
<210> 958
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 958
gctgcggttg tttccct 17

<210> 959
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 959
ggctgcggtt gtttccc 17
<210> 960
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 960
aggctgcggt tgtttcc 17
<210> 961
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 961
caggctgcgg ttgtttc 17
<210> 962
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 962
acaggctgcg gttgttt 17
<210> 963
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 963
tacaggctgc ggttgtt 17
<210> 964
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 964
ctacaggctg cggttgt 17

<210> 965
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 965
gctacaggct gcggttg 17
<210> 966
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 966
tgctacaggc tgcggtt 17
<210> 967
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 967
ttgctacagg ctgcggt 17
<210> 968
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 968
cttgctacag gctgcgg 17
<210> 969
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 969
gcttgctaca ggctgcg 17
<210> 970
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 970
agcttgctac aggctgc 17

<210> 971
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 971
gagcttgcta caggctg 17
<210> 972
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 972
agagcttgct acaggct 17
<210> 973
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 973
cagagcttgc tacaggc 17
<210> 974
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 974
ccagagcttg ctacagg 17
<210> 975
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 975
tccagagctt gctacag 17
<210> 976
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 976
ttccagagct tgctaca 17

<210> 977
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 977
gttccagagc ttgctac 17
<210> 978
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 978
agttccagag cttgcta 17
<210> 979
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 979
gagttccaga gcttgct 17
<210> 980
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 980
tgagttccag agcttgc 17
<210> 981
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 981
ctgagttcca gagcttg 17
<210> 982
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 982
cctgagttcc agagctt 17

<210> 983
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 983
tcctgagttc cagagct 17
<210> 984
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 984
ctcctgagtt ccagagc 17
<210> 985
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 985
actcctgagt tccagag 17
<210> 986
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 986
gactcctgag ttccaga 17
<210> 987
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 987
cgactcctga gttccag 17
<210> 988
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 988
gcgactcctg agttcca 17

<210> 989
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 989
cgcgactcct gagttcc 17
<210> 990
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 990
gcgcgactcc tgagttc 17
<210> 991
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 991
cgcgcgactc ctgagtt 17
<210> 992
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 992
gcgcgcgact cctgagt 17
<210> 993
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 993
agcgcgcgac tcctgag 17
<210> 994
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 994
tagcgcgcga ctcctga 17

<210> 995
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 995
ctagcgcgcg actcctg 17
<210> 996
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 996
cctagcgcgc gactcct 17
<210> 997
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 997
ccctagcgcg cgactcc 17
<210> 998
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 998
cccctagcgc gcgactc 17
<210> 999
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 999
gcccctagcg cgcgact 17
<210> 1000
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1000
ggcccctagc gcgcgac 17

<210> 1001
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1001
cggcccctag cgcgcga 17
<210> 1002
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1002
ccggccccta gcgcgcg 17
<210> 1003
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1003
cccggccccc agcgcgc 17
<210> 1004
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1004
ccccggcccc tagcgcg 17
<210> 1005
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1005
gccccggccc ctagcgc 17
<210> 1006
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1006
ggccccggcc cctagcg 17

<210> 1007
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1007
cggccccggc ccctagc 17
<210> 1008
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1008
ccggcccccgg cccctag 17
<210> 1009
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1009
cccggccccg gccccta 17
<210> 1010
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1010
acgccccggc cccggcc 17
<210> 1011
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1011
cacgccccgg ccccggc 17
<210> 1012
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1012
ccacgccccg gccccgg 17

<210> 1013
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1013
accacgcccc ggcccccg 17
<210> 1014
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1014
gaccacgccc cggcccc 17
<210> 1015
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1015
cgaccacgcc ccggccc 17
<210> 1016
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1016
ccgaccacgc cccggcc 17
<210> 1017
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1017
cccgaccacg ccccggc 17
<210> 1018
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1018
ccccgaccac gccccgg 17

<210> 1019
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1019
gccccgacca cgccccg 17
<210> 1020
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1020
cgccccgacc acgcccc 17
<210> 1021
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1021
ccgccccgac cacgccc 17
<210> 1022
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1022
cccgccccga ccacgcc 17
<210> 1023
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1023
gcccgccccg accacgc 17
<210> 1024
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1024
ggcccgcccc gaccacg 17

<210> 1025
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1025
gggcccgccc cgaccac 17
<210> 1026
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1026
cgggcccgcc ccgacca 17
<210> 1027
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1027
ccgggccccgc cccgacc 17
<210> 1028
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1028
cccgggccccg ccccgac 17
<210> 1029
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1029
gcagccccgc cccgggc 17
<210> 1030
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1030
cgcagccccg ccccggg 17

<210> 1031
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1031
ccgcagcccc gcccccgg 17
<210> 1032
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1032
accgcagccc cgcccccg 17
<210> 1033
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1033
aaccgcagcc ccgccccc 17
<210> 1034
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1034
caaccgcagc cccgcccc 17
<210> 1035
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1035
gcaaccgcag ccccgccc 17
<210> 1036
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1036
cgcaaccgca gccccgcc 17

<210> 1037
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1037
ccgcaacccgc agcccccg 17
<210> 1038
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1038
accgcaacccg cagcccc 17
<210> 1039
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1039
caccgcaacc gcagccc 17
<210> 1040
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1040
gcaccgcaac cgcagcc 17
<210> 1041
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1041
ggcaccgcaa ccgcagc 17
<210> 1042
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1042
aggcaccgca accgcag 17

<210> 1043
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1043
caggcaccgc aaccgca 17
<210> 1044
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1044
gcaggcaccg caaccgc 17
<210> 1045
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1045
cgcaggcacc gcaaccg 17
<210> 1046
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1046
gcgcaggcac cgcaacc 17
<210> 1047
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1047
ggcgcaggca ccgcaac 17
<210> 1048
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1048
ccactcgcca ccgcctgcgc 20

<210> 1049
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1049
tgcattccta agcaatgtgt 20
<210> 1050
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1050
cccggccccg gccccggccc 20
<210> 1051
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1051
ccccggcccc ggccccggcc 20
<210> 1052
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1052
ttacatctat agcaccactc 20
<210> 1053
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1053
tcactccctt ttcagacaag 20
<210> 1054
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1054
aactaagttc tgtctgtgga 20

<210> 1055
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1055
atacaggact aaagtgcttc 20
<210> 1056
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1056
ctctgaccct gatcttccat 20
<210> 1057
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1057
aacagctgga gatggcgg 18
<210> 1058
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1058
caacagctgg agatggcg 18
<210> 1059
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1059
gcaacagctg gagatggc 18
<210> 1060
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1060
ggcaacagct ggagatgg 18

<210> 1061
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1061
tggcaacagc tggagatg 18
<210> 1062
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1062
ttggcaacag ctggagat 18
<210> 1063
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1063
cttggcaaca gctggaga 18
<210> 1064
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1064
tcttggcaac agctggag 18
<210> 1065
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1065
gtcttggcaa cagctgga 18
<210> 1066
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1066
tgtcttggca acagctgg 18

<210> 1067
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1067
ctgtcttggc aacagctg 18
<210> 1068
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1068
tctgtcttgg caacagct 18
<210> 1069
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1069
ctctgtcttg gcaacagc 18
<210> 1070
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1070
tctctgtctt ggcaacag 18
<210> 1071
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1071
atctctgtct tggcaaca 18
<210> 1072
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1072
aatctctgtc ttggcaac 18

<210> 1073
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1073
caatctctgt cttggcaa 18
<210> 1074
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1074
gcaatctctg tcttggca 18
<210> 1075
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1075
agcaatctct gtcttggc 18
<210> 1076
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1076
aagcaatctc tgtcttgg 18
<210> 1077
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1077
aaagcaatct ctgtcttg 18
<210> 1078
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1078
taaagcaatc tctgtctt 18

<210> 1079
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1079
ttaaagcaat ctctgtct 18
<210> 1080
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1080
cttaaagcaa tctctgtc 18
<210> 1081
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1081
acttaaagca atctctgt 18
<210> 1082
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1082
cacttaaagc aatctctg 18
<210> 1083
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1083
ccacttaaag caatctct 18
<210> 1084
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1084
ctgctaataa aggtgatt 18

<210> 1085
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1085
gctgctaata aaggtgat 18
<210> 1086
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1086
agctgctaat aaaggtga 18
<210> 1087
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1087
tagctgctaa taaaggtg 18
<210> 1088
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1088
gtagctgcta ataaaggt 18
<210> 1089
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1089
agtagctgct aataaagg 18
<210> 1090
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1090
aagtagctgc taataaag 18

<210> 1091
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1091
aaagtagctg ctaataaa 18
<210> 1092
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1092
aaaagtagct gctaataa 18
<210> 1093
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1093
caaaagtagc tgctaata 18
<210> 1094
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1094
gcaaaagtag ctgctaat 18
<210> 1095
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1095
agcaaaagta gctgctaa 18
<210> 1096
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1096
aagcaaaagt agctgcta 18

<210> 1097
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1097
taagcaaaag tagctgct 18
<210> 1098
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1098
gtaagcaaaa gtagctgc 18
<210> 1099
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1099
agtaagcaaa agtagctg 18
<210> 1100
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1100
cagtaagcaa aagtagct 18
<210> 1101
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1101
ccagtaagca aaagtagc 18
<210> 1102
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1102
cccagtaagc aaaagtag 18

<210> 1103
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1103
tcccagtaag caaaagta 18
<210> 1104
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1104
gtcccagtaa gcaaaagt 18
<210> 1105
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1105
tgtcccagta agcaaaag 18
<210> 1106
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1106
ttgtcccagt aagcaaaa 18
<210> 1107
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1107
attgtcccag taagcaaa 18
<210> 1108
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1108
tattgtccca gtaagcaa 18

<210> 1109
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1109
atattgtccc agtaagca 18
<210> 1110
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1110
aatattgtcc cagtaagc 18
<210> 1111
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1111
gaatattgtc ccagtaag 18
<210> 1112
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1112
agaatattgt cccagtaa 18
<210> 1113
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1113
aagaatattg tcccagta 18
<210> 1114
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1114
caagaatatt gtcccagt 18

<210> 1115
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1115
ccaagaatat tgtcccag 18
<210> 1116
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1116
accaagaata ttgtccca 18
<210> 1117
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1117
gaccaagaat attgtccc 18
<210> 1118
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1118
ggaccaagaa tattgtcc 18
<210> 1119
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1119
aggaccaaga atattgtc 18
<210> 1120
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1120
taggaccaag aatattgt 18

<210> 1121
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1121
ctaggaccaa gaatattg 18
<210> 1122
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1122
tctaggacca agaatatt 18
<210> 1123
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1123
ctctaggacc aagaatat 18
<210> 1124
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1124
actctaggac caagaata 18
<210> 1125
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1125
tactctagga ccaagaat 18
<210> 1126
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1126
ttactctagg accaagaa 18

<210> 1127
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1127
cttactctag gaccaaga 18
<210> 1128
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1128
ccttactcta ggaccaag 18
<210> 1129
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1129
gccttactct aggaccaa 18
<210> 1130
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1130
tgccttactc taggacca 18
<210> 1131
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1131
gtgccttact ctaggacc 18
<210> 1132
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1132
tgtgccttac tctaggac 18

<210> 1133
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1133
atgtgcctta ctctagga 18
<210> 1134
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1134
aatgtgcctt actctagg 18
<210> 1135
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1135
aaatgtgcct tactctag 18
<210> 1136
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1136
caaatgtgcc ttactcta 18
<210> 1137
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1137
ccaaatgtgc cttactct 18
<210> 1138
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1138
cccaaatgtg ccttactc 18

<210> 1139
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1139
gcccaaatgt gccttact 18
<210> 1140
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1140
agcccaaatg tgccttac 18
<210> 1141
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1141
gagcccaaat gtgcctta 18
<210> 1142
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1142
ggagcccaaa tgtgcctt 18
<210> 1143
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1143
tggagcccaa atgtgcct 18
<210> 1144
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1144
ttggagccca aatgtgcc 18

<210> 1145
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1145
tttggagccc aaatgtgc 18
<210> 1146
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1146
ctttggagcc caaatgtg 18
<210> 1147
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1147
tctttggagc ccaaatgt 18
<210> 1148
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1148
gtctttggag cccaaatg 18
<210> 1149
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1149
tgtctttgga gcccaaat 18
<210> 1150
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1150
ctgtctttgg agcccaaa 18

<210> 1151
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1151
tctgtctttg gagcccaa 18
<210> 1152
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1152
ttctgtcttt ggagccca 18
<210> 1153
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1153
gttctgtctt tggagccc 18
<210> 1154
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1154
tgttctgtct ttggagcc 18
<210> 1155
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1155
ctgttctgtc tttggagc 18
<210> 1156
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1156
cctgttctgt ctttggag 18

<210> 1157
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1157
acctgttctg tctttgga 18
<210> 1158
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1158
tacctgttct gtctttgg 18
<210> 1159
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1159
gtacctgttc tgtctttg 18
<210> 1160
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1160
agtacctgtt ctgtcttt 18
<210> 1161
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1161
aagtacctgt tctgtctt 18
<210> 1162
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1162
gaagtacctg ttctgtct 18

<210> 1163
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1163
agaagtacct gttctgtc 18
<210> 1164
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1164
gagaagtacc tgttctgt 18
<210> 1165
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1165
tgagaagtac ctgttctg 18
<210> 1166
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1166
ctgagaagta cctgttct 18
<210> 1167
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1167
actgagaagt acctgttc 18
<210> 1168
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1168
cactgagaag tacctgtt 18

<210> 1169
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1169
tcactgagaa gtacctgt 18
<210> 1170
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1170
atcactgaga agtacctg 18
<210> 1171
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1171
catcactgag aagtacct 18
<210> 1172
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1172
ccatcactga gaagtacc 18
<210> 1173
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1173
tccatcactg agaagtac 18
<210> 1174
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1174
ctccatcact gagaagta 18

<210> 1175
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1175
tctccatcac tgagaagt 18
<210> 1176
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1176
ttctccatca ctgagaag 18
<210> 1177
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1177
tttctccatc actgagaa 18
<210> 1178
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1178
atttctccat cactgaga 18
<210> 1179
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1179
tatttctcca tcactgag 18
<210> 1180
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1180
gttatttctc catcactg 18

<210> 1181
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1181
agttatttct ccatcact 18
<210> 1182
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1182
aagttatttc tccatcac 18
<210> 1183
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1183
aaagttattt ctccatca 18
<210> 1184
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1184
aaaagttatt tctccatc 18
<210> 1185
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1185
gaaaagttat ttctccat 18
<210> 1186
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1186
aagaaaagtt atttctcc 18

<210> 1187
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1187
caagaaaagt tatttctc 18
<210> 1188
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1188
gcaagaaaag ttatttct 18
<210> 1189
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1189
ggcaagaaaa gttatttc 18
<210> 1190
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1190
tggcaagaaa agttattt 18
<210> 1191
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1191
ttggcaagaa aagttatt 18
<210> 1192
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1192
gttggcaaga aaagttat 18

<210> 1193
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1193
ggttggcaag aaaagtta 18
<210> 1194
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1194
tggttggcaa gaaaagtt 18
<210> 1195
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1195
gtggttggca agaaaagt 18
<210> 1196
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1196
tgtggttggc aagaaaag 18
<210> 1197
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1197
gtgtggttgg caagaaaa 18
<210> 1198
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1198
agtgtggttg gcaagaaa 18

<210> 1199
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1199
gagtgtggtt ggcaagaa 18
<210> 1200
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1200
agagtgtggt tggcaaga 18
<210> 1201
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1201
tagagtgtgg ttggcaag 18
<210> 1202
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1202
ttagagtgtg gttggcaa 18
<210> 1203
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1203
tttagagtgt ggttggca 18
<210> 1204
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1204
atttagagtg tggttggc 18

<210> 1205
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1205
catttagagt gtggttgg 18
<210> 1206
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1206
ccatttagag tgtggttg 18
<210> 1207
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1207
tccatttaga gtgtggtt 18
<210> 1208
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1208
ctccatttag agtgtggt 18
<210> 1209
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1209
tctccattta gagtgtgg 18
<210> 1210
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1210
ttctccattt agagtgtg 18

<210> 1211
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1211
tttctccatt tagagtgt 18
<210> 1212
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1212
atttctccat ttagagtg 18
<210> 1213
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1213
gatttctcca tttagagt 18
<210> 1214
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1214
ggatttctcc atttagag 18
<210> 1215
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1215
aggatttctc catttaga 18
<210> 1216
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1216
aaggatttct ccatttag 18

<210> 1217
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1217
gaaggatttc tccattta 18
<210> 1218
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1218
cgaaggattt ctccattt 18
<210> 1219
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1219
tcgaaggatt tctccatt 18
<210> 1220
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1220
ttcgaaggat ttctccat 18
<210> 1221
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1221
tttcgaagga tttctcca 18
<210> 1222
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1222
atttcgaagg atttctcc 18

<210> 1223
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1223
catttcgaag gatttctc 18
<210> 1224
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1224
gcatttcgaa ggatttct 18
<210> 1225
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1225
tgcatttcga aggatttc 18
<210> 1226
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1226
ctgcatttcg aaggattt 18
<210> 1227
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1227
tctgcatttc gaaggatt 18
<210> 1228
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1228
ctctgcattt cgaaggat 18

<210> 1229
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1229
tctctgcatt tcgaagga 18
<210> 1230
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1230
ctctctgcat ttcgaagg 18
<210> 1231
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1231
actctctgca tttcgaag 18
<210> 1232
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1232
cactctctgc atttcgaa 18
<210> 1233
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1233
ccactctctg catttcga 18
<210> 1234
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1234
accactctct gcatttcg 18

<210> 1235
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1235
caccactctc tgcatttc 18
<210> 1236
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1236
gcaccactct ctgcattt 18
<210> 1237
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1237
agcaccactc tctgcatt 18
<210> 1238
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1238
tagcaccact ctctgcat 18
<210> 1239
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1239
atagcaccac tctctgca 18
<210> 1240
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1240
tatagcacca ctctctgc 18

<210> 1241
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1241
ctatagcacc actctctg 18
<210> 1242
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1242
tctatagcac cactctct 18
<210> 1243
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1243
atctatagca ccactctc 18
<210> 1244
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1244
catctatagc accactct 18
<210> 1245
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1245
acatctatag caccactc 18
<210> 1246
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1246
tacatctata gcaccact 18

<210> 1247
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1247
ttacatctat agcaccac 18
<210> 1248
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1248
tttacatcta tagcacca 18
<210> 1249
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1249
ctttacatct atagcacc 18
<210> 1250
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1250
actttacatc tatagcac 18
<210> 1251
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1251
aactttacat ctatagca 18
<210> 1252
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1252
aaactttaca tctatagc 18

<210> 1253
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1253
aaaactttac atctatag 18
<210> 1254
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1254
aaaaaacttt acatctat 18
<210> 1255
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1255
caaaaaactt tacatcta 18
<210> 1256
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1256
acaaaaaact ttacatct 18
<210> 1257
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1257
gacaaaaaac tttacatc 18
<210> 1258
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1258
caagacaaaa aactttac 18

<210> 1259
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1259
gacaagacaa aaaacttt 18
<210> 1260
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1260
agacaagaca aaaaactt 18
<210> 1261
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1261
cagacaagac aaaaaact 18
<210> 1262
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1262
tcagacaaga caaaaaac 18
<210> 1263
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1263
ttcagacaag acaaaaaa 18
<210> 1264
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1264
ttttcagaca agacaaaa 18

<210> 1265
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1265
cttttcagac aagacaaa 18
<210> 1266
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1266
cctttcaga caagacaa 18
<210> 1267
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1267
ccctttcag acaagaca 18
<210> 1268
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1268
tcccttttca gacaagac 18
<210> 1269
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1269
ctccctttc agacaaga 18
<210> 1270
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1270
actcccttt cagacaag 18

<210> 1271
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1271
cactcccttt tcagacaa 18
<210> 1272
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1272
tcactccctt ttcagaca 18
<210> 1273
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1273
atcactccct tttcagac 18
<210> 1274
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1274
aatcactccc ttttcaga 18
<210> 1275
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1275
taatcactcc cttttcag 18
<210> 1276
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1276
ataatcactc cctttca 18

<210> 1277
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1277
aataatcact ccctttttc 18
<210> 1278
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1278
caataatcac tccctttt 18
<210> 1279
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1279
acaataatca ctccctttt 18
<210> 1280
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1280
aacaataatc actccctt 18
<210> 1281
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1281
aaacaataat cactcccct 18
<210> 1282
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1282
gaaacaataa tcactccc 18

<210> 1283
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1283
tgaaacaata atcactcc 18
<210> 1284
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1284
atgaaacaat aatcactc 18
<210> 1285
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1285
aatgaaacaa taatcact 18
<210> 1286
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1286
taatgaaaca ataatcac 18
<210> 1287
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1287
ttaatgaaac aataatca 18
<210> 1288
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1288
attaatgaaa caataatc 18

<210> 1289
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1289
atcaaagatt aatgaaac 18
<210> 1290
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1290
catcaaagat taatgaaa 18
<210> 1291
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1291
ccatcaaaga ttaatgaa 18
<210> 1292
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1292
tccatcaaag attaatga 18
<210> 1293
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1293
ttccatcaaa gattaatg 18
<210> 1294
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1294
tttccatcaa agattaat 18

<210> 1295
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1295
gtttccatca aagattaa 18
<210> 1296
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1296
agtttccatc aaagatta 18
<210> 1297
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1297
cagtttccat caaagatt 18
<210> 1298
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1298
ccagtttcca tcaaagat 18
<210> 1299
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1299
tccagtttcc atcaaaga 18
<210> 1300
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1300
ttccagtttc catcaaag 18

<210> 1301
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1301
attccagttt ccatcaaa 18
<210> 1302
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1302
cattccagtt tccatcaa 18
<210> 1303
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1303
ccattccagt ttccatca 18
<210> 1304
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1304
cccattccag tttccatc 18
<210> 1305
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1305
ccccattcca gtttccat 18
<210> 1306
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1306
tccccattcc agtttcca 18

<210> 1307
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1307
atccccattc cagtttcc 18
<210> 1308
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1308
gatccccatt ccagtttc 18
<210> 1309
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1309
cgatccccat tccagttt 18
<210> 1310
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1310
gcgatcccca ttccagtt 18
<210> 1311
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1311
tgcgatcccc attccagt 18
<210> 1312
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1312
ctgcgatccc cattccag 18

<210> 1313
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1313
gctgcgatcc ccattcca 18
<210> 1314
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1314
tgctgcgatc cccattcc 18
<210> 1315
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1315
gtgctgcgat ccccattc 18
<210> 1316
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1316
tgtgctgcga tccccatt 18
<210> 1317
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1317
atgtgctgcg atccccat 18
<210> 1318
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1318
tatgtgctgc gatcccca 18

<210> 1319
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1319
aagtataatt gatagtcc 18
<210> 1320
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1320
gaagtataat tgatagtc 18
<210> 1321
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1321
ggaagtataa ttgatagt 18
<210> 1322
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1322
tggaagtata attgatag 18
<210> 1323
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1323
gtggaagtat aattgata 18
<210> 1324
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1324
tgtggaagta taattgat 18

<210> 1325
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1325
ctgtggaagt ataattga 18
<210> 1326
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1326
tctgtggaag tataattg 18
<210> 1327
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1327
gtctgtggaa gtataatt 18
<210> 1328
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1328
tgtctgtgga agtataat 18
<210> 1329
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1329
ctgtctgtgg aagtataa 18
<210> 1330
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1330
tctgtctgtg gaagtata 18

<210> 1331
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1331
ttctgtctgt ggaagtat 18
<210> 1332
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1332
gttctgtctg tggaagta 18
<210> 1333
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1333
agttctgtct gtggaagt 18
<210> 1334
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1334
aagttctgtc tgtggaag 18
<210> 1335
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1335
taagttctgt ctgtggaa 18
<210> 1336
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1336
ctaagttctg tctgtgga 18

<210> 1337
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1337
actaagttct gtctgtgg 18
<210> 1338
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1338
aactaagttc tgtctgtg 18
<210> 1339
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1339
aaactaagtt ctgtctgt 18
<210> 1340
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1340
gaaactaagt tctgtctg 18
<210> 1341
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1341
agaaactaag ttctgtct 18
<210> 1342
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1342
tagaaactaa gttctgtc 18

<210> 1343
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1343
gtagaaacta agttctgt 18
<210> 1344
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1344
ggtagaaact aagttctg 18
<210> 1345
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1345
aggtagaaac taagttct 18
<210> 1346
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1346
gaggtagaaa ctaagttc 18
<210> 1347
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1347
ggaggtagaa actaagtt 18
<210> 1348
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1348
gggaggtaga aactaagt 18

<210> 1349
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1349
tgggaggtag aaactaag 18
<210> 1350
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1350
gtgggaggta gaaactaa 18
<210> 1351
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1351
agtgggaggt agaaacta 18
<210> 1352
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1352
aagtgggagg tagaaact 18
<210> 1353
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1353
gaagtgggag gtagaaac 18
<210> 1354
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1354
tgaagtggga ggtagaaa 18

<210> 1355
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1355
atgaagtggg aggtagaa 18
<210> 1356
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1356
tatgaagtgg gaggtaga 18
<210> 1357
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1357
ctatgaagtg ggaggtag 18
<210> 1358
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1358
tctatgaagt gggaggta 18
<210> 1359
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1359
ctctatgaag tgggaggt 18
<210> 1360
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1360
actctatgaa gtgggagg 18

<210> 1361
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1361
cactctatga agtgggag 18
<210> 1362
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1362
acactctatg aagtggga 18
<210> 1363
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1363
cacactctat gaagtggg 18
<210> 1364
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1364
acacactcta tgaagtgg 18
<210> 1365
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1365
cacacactct atgaagtg 18
<210> 1366
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1366
acacacactc tatgaagt 18

<210> 1367
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1367
ccctgatctt ccattctc 18
<210> 1368
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1368
accctgatct tccattct 18
<210> 1369
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1369
gaccctgatc ttccattc 18
<210> 1370
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1370
tgaccctgat cttccatt 18
<210> 1371
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1371
ctgaccctga tcttccat 18
<210> 1372
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1372
tctgaccctg atcttcca 18

<210> 1373
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1373
ctctgaccct gatcttcc 18
<210> 1374
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1374
actctgaccc tgatcttc 18
<210> 1375
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1375
tactctgacc ctgatctt 18
<210> 1376
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1376
atactctgac cctgatct 18
<210> 1377
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1377
aatactctga ccctgatc 18
<210> 1378
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1378
atgatttctt gtctggga 18

<210> 1379
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1379
catgatttct tgtctggg 18
<210> 1380
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1380
ccatgatttc ttgtctgg 18
<210> 1381
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1381
gccatgattt cttgtctg 18
<210> 1382
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1382
ggccatgatt tcttgtct 18
<210> 1383
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1383
gggccatgat ttcttgtc 18
<210> 1384
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1384
aactaacatg taggcact 18

<210> 1385
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1385
gaactaacat gtaggcac 18
<210> 1386
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1386
ggaactaaca tgtaggca 18
<210> 1387
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1387
aggaactaac atgtaggc 18
<210> 1388
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1388
cttctgattc aagccatt 18
<210> 1389
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1389
gcttctgatt caagccat 18
<210> 1390
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1390
tgcttctgat tcaagcca 18

<210> 1391
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1391
gtgcttctga ttcaagcc 18
<210> 1392
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1392
agtgcttctg attcaagc 18
<210> 1393
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1393
aagtgcttct gattcaag 18
<210> 1394
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1394
aaagtgcttc tgattcaa 18
<210> 1395
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1395
taaagtgctt ctgattca 18
<210> 1396
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1396
ctaaagtgct tctgattc 18

<210> 1397
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1397
actaaagtgc ttctgatt 18
<210> 1398
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1398
gactaaagtg cttctgat 18
<210> 1399
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1399
ggactaaagt gcttctga 18
<210> 1400
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1400
aggactaaag tgcttctg 18
<210> 1401
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1401
caggactaaa gtgcttct 18
<210> 1402
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1402
acaggactaa agtgcttc 18

<210> 1403
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1403
tacaggacta aagtgctt 18
<210> 1404
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1404
atacaggact aaagtgct 18
<210> 1405
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1405
gatacaggac taaagtgc 18
<210> 1406
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1406
agatacagga ctaaagtg 18
<210> 1407
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1407
cagatacagg actaaagt 18
<210> 1408
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1408
acagatacag gactaaag 18

<210> 1409
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1409
aacagataca ggactaaa 18
<210> 1410
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1410
gaacagatac aggactaa 18
<210> 1411
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1411
tgaacagata caggacta 18
<210> 1412
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1412
ctgaacagat acaggact 18
<210> 1413
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1413
actgaacaga tacaggac 18
<210> 1414
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1414
cactgaacag atacagga 18

<210> 1415
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1415
acactgaaca gatacagg 18
<210> 1416
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1416
gacactgaac agatacag 18
<210> 1417
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1417
tgacactgaa cagataca 18
<210> 1418
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1418
ctgacactga acagatac 18
<210> 1419
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1419
gctgacactg aacagata 18
<210> 1420
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1420
ggctgacact gaacagat 18

<210> 1421
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1421
aggctgacac tgaacaga 18
<210> 1422
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1422
aaggctgaca ctgaacag 18
<210> 1423
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1423
aaaggctgac actgaaca 18
<210> 1424
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1424
gaaaggctga cactgaac 18
<210> 1425
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1425
tgaaaggctg acactgaa 18
<210> 1426
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1426
tgggatttaa aatgatgt 18

<210> 1427
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1427
atgggattta aaatgatg 18
<210> 1428
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1428
cttgagaaga aagccttc 18
<210> 1429
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1429
attaaggctc ttaggtta 18
<210> 1430
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1430
gtagacagtc tgttattt 18
<210> 1431
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1431
tgacatgtag agagatta 18
<210> 1432
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1432
tggtttaagg gcacaaac 18

<210> 1433
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1433
acttgagaag aaagcctt 18
<210> 1434
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1434
cctctgatac tccatcat 18
<210> 1435
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1435
aaatcttgtc ataggtga 18
<210> 1436
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1436
aattcttact tgagaaga 18
<210> 1437
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1437
ggtgtataga gaattcag 18
<210> 1438
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1438
tactccatca tgagccta 18

<210> 1439
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1439
gctggatgga aaaagatc 18
<210> 1440
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1440
gtccctagaa caatctaa 18
<210> 1441
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1441
gaagaaattg acatgtag 18
<210> 1442
<211> 18
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1442
catctacagt acaactta 18
<210> 1443
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1443
atctctgtct tggcaacagc 20
<210> 1444
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1444
aatctctgtc ttggcaacag 20

<210> 1445
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1445
caatctctgt cttggcaaca 20
<210> 1446
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1446
aagcaatctc tgtcttggca 20
<210> 1447
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1447
ttactctagg accaagaata 20
<210> 1448
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1448
cttactctag gaccaagaat 20
<210> 1449
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1449
tgccttactc taggaccaag 20
<210> 1450
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1450
tgtgccttac tctaggacca 20

<210> 1451
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1451
atgtgcctta ctctaggacc 20
<210> 1452
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1452
cccaaatgtg ccttactcta 20
<210> 1453
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1453
gcccaaatgt gccttactct 20
<210> 1454
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1454
gagcccaaat gtgccttact 20
<210> 1455
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1455
ggagcccaaa tgtgccttac 20
<210> 1456
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1456
ttggagccca aatgtgcctt 20

<210> 1457
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1457
tttggagccc aaatgtgcct 20
<210> 1458
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1458
ctgtctttgg agcccaaatg 20
<210> 1459
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1459
tgttctgtct ttggagccca 20
<210> 1460
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1460
cctgttctgt ctttggagcc 20
<210> 1461
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1461
acctgttctg tctttggagc 20
<210> 1462
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1462
agtacctgtt ctgtctttgg 20

<210> 1463
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1463
catcactgag aagtacctgt 20
<210> 1464
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1464
ctccatcact gagaagtacc 20
<210> 1465
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1465
ccactctctg catttcgaag 20
<210> 1466
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1466
accactctct gcatttcgaa 20
<210> 1467
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1467
gcaccactct ctgcatttcg 20
<210> 1468
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1468
atagcaccac tctctgcatt 20

<210> 1469
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1469
tatagcacca ctctctgcat 20
<210> 1470
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1470
acatctatag caccactctc 20
<210> 1471
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1471
tacatctata gcaccactct 20
<210> 1472
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1472
tttacatcta tagcaccact 20
<210> 1473
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1473
ctttacatct atagcaccac 20
<210> 1474
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1474
aactttacat ctatagcacc 20

<210> 1475
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1475
aaactttaca tctatagcac 20
<210> 1476
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1476
ctccctttc agacaagaca 20
<210> 1477
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1477
actccctttt cagacaagac 20
<210> 1478
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1478
atcactccct tttcagacaa 20
<210> 1479
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1479
taatcactcc cttttcagac 20
<210> 1480
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1480
ataatcactc cctttcaga 20

<210> 1481
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1481
atccccattc cagtttccat 20
<210> 1482
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1482
gatccccatt ccagtttcca 20
<210> 1483
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1483
gcgatcccca ttccagtttc 20
<210> 1484
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1484
tgcgatcccc attccagttt 20
<210> 1485
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1485
gctgcgatcc ccattccagt 20
<210> 1486
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1486
tgctgcgatc cccattccag 20

<210> 1487
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1487
tgtgctgcga tccccattcc 20
<210> 1488
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1488
atgtgctgcg atccccattc 20
<210> 1489
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1489
actaagttct gtctgtggaa 20
<210> 1490
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1490
gaaactaagt tctgtctgtg 20
<210> 1491
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1491
agaaactaag ttctgtctgt 20
<210> 1492
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1492
tgaccctgat cttccattct 20

<210> 1493
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1493
ctgaccctga tcttccattc 20
<210> 1494
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1494
actctgaccc tgatcttcca 20
<210> 1495
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1495
atactctgac cctgatcttc 20
<210> 1496
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1496
aatactctga ccctgatctt 20
<210> 1497
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1497
ccatgatttc ttgtctggga 20
<210> 1498
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1498
ggccatgatt tcttgtctgg 20

<210> 1499
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1499
gggccatgat ttcttgtctg 20
<210> 1500
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1500
acttaagttc atctacagta 20
<210> 1501
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1501
tccactgctg gatggaaaaa 20
<210> 1502
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1502
atattattta tcttactcaa 20
<210> 1503
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1503
gttctaagtg ctttatatta 20
<210> 1504
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1504
aggaactaac atgtaggcac 20

<210> 1505
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1505
atataagata atacatgtaa 20
<210> 1506
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1506
catcatgagc ctaaaggaaa 20
<210> 1507
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1507
ccatcatgag cctaaaggaa 20
<210> 1508
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1508
cttctgattc aagccattaa 20
<210> 1509
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1509
tgcttctgat tcaagccatt 20
<210> 1510
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1510
gtgcttctga ttcaagccat 20

<210> 1511
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1511
agtgcttctg attcaagcca 20
<210> 1512
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1512
aagtgcttct gattcaagcc 20
<210> 1513
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1513
aaagtgcttc tgattcaagc 20
<210> 1514
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1514
taaagtgctt ctgattcaag 20
<210> 1515
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1515
ctaaagtgct tctgattcaa 20
<210> 1516
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1516
actaaagtgc ttctgattca 20

<210> 1517
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1517
gactaaagtg cttctgattc 20
<210> 1518
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1518
ggactaaagt gcttctgatt 20
<210> 1519
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1519
aggactaaag tgcttctgat 20
<210> 1520
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1520
caggactaaa gtgcttctga 20
<210> 1521
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1521
acaggactaa agtgcttctg 20
<210> 1522
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1522
tacaggacta aagtgcttct 20

<210> 1523
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1523
gatacaggac taaagtgctt 20
<210> 1524
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1524
agatacagga ctaaagtgct 20
<210> 1525
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1525
cagatacagg actaaagtgc 20
<210> 1526
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1526
acagatacag gactaaagtg 20
<210> 1527
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1527
aacagataca ggactaaagt 20
<210> 1528
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1528
gaacagatac aggactaaag 20

<210> 1529
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1529
tgaacagata caggactaaa 20
<210> 1530
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1530
ctgaacagat acaggactaa 20
<210> 1531
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1531
actgaacaga tacaggacta 20
<210> 1532
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1532
cactgaacag atacaggact 20
<210> 1533
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1533
acactgaaca gatacaggac 20
<210> 1534
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1534
gacactgaac agatacagga 20

<210> 1535
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1535
tgacactgaa cagatacagg 20
<210> 1536
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1536
ctgacactga acagatacag 20
<210> 1537
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1537
ggctgacact gaacagatac 20
<210> 1538
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1538
aggctgacac tgaacagata 20
<210> 1539
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1539
aaggctgaca ctgaacagat 20
<210> 1540
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1540
aaaggctgac actgaacaga 20

<210> 1541
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1541
gaaaggctga cactgaacag 20
<210> 1542
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1542
tgaaaggctg acactgaaca 20
<210> 1543
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1543
aatgggattt aaaatgatgt 20
<210> 1544
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1544
aaatgggatt taaaatgatg 20
<210> 1545
<211> 20
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетический олигонуклеотид
<400> 1545
caaatgggat ttaaaatgat 20
<210> 1546
<211> 24
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Праймер
<400> 1546
ttccaatgct tactggagaa gtga 24

<210> 1547
<211> 26
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Праймер
<400> 1547
ggaacactgt gtgatttcat agatga 26
<210> 1548
<211> 17
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Зонд
<400> 1548
tcctgtaatg gaactgc 17

(57) Формула изобретения

1. Модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 12-30 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 12 последовательных нуклеиновых оснований любой из последовательностей нуклеиновых оснований SEQ ID NO: 20-401, 441-1545, где модифицированный олигонуклеотид содержит по меньшей мере одну модифицированную межнуклеозидную связь, модифицированный сахар или модифицированное нуклеиновое основание и где модифицированный олигонуклеотид способен снижать количество мРНК и/или белка C90RF72.

2. Модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 12-30 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 12 последовательных нуклеиновых оснований, комплементарных части нуклеиновых оснований равной длины 1107-1520, 1111-1200, 1211-1318, 1326-1540, 1331-1375, 1368-1391, 1398-1424, 1411-1440, 1429-1481, 1502-1539, 1508-1539, 7860-7906, 7907-7944, 7989-8038, 8020-8135, 8136-8161, 8174-8211 или 8213-8325 SEQ ID NO: 2, где модифицированный олигонуклеотид содержит по меньшей мере одну модифицированную межнуклеозидную связь, модифицированный сахар или модифицированное нуклеиновое основание и где модифицированный олигонуклеотид способен снижать количество мРНК и/или белка C90RF72.

3. Модифицированный олигонуклеотид по п. 1 или 2, отличающийся тем, что модифицированный олигонуклеотид представляет собой одноцепочечный модифицированный олигонуклеотид.

4. Модифицированный олигонуклеотид по п. 1 или 2, отличающийся тем, что по меньшей мере одна межнуклеозидная связь модифицированного олигонуклеотида представляет собой модифицированную межнуклеозидную связью.

5. Модифицированный олигонуклеотид по п. 4, отличающийся тем, что модифицированная межнуклеозидная связь представляет собой тиофосфатную межнуклеозидную связь.

6. Модифицированный олигонуклеотид по п. 4, отличающийся тем, что каждая межнуклеозидная связь модифицированного олигонуклеотида представляет собой модифицированную межнуклеозидную связь.

7. Модифицированный олигонуклеотид по п. 6, отличающийся тем, что модифицированная межнуклеозидная связь представляет собой тиофосфатную связь.

8. Модифицированный олигонуклеотид по п. 4, отличающийся тем, что по меньшей мере одна межнуклеозидная связь модифицированного олигонуклеотида представляет собой фосфодиэфирную межнуклеозидную связь.

9. Модифицированный олигонуклеотид по п. 1 или 2, отличающийся тем, что по меньшей мере одно нуклеиновое основание модифицированного олигонуклеотида содержит модифицированное нуклеиновое основание.

10. Модифицированный олигонуклеотид по п. 9, отличающийся тем, что модифицированное нуклеиновое основание представляет собой 5-метилцитозин.

11. Модифицированный олигонуклеотид по п. 1 или 2, отличающийся тем, что по меньшей мере один нуклеозид модифицированного олигонуклеотида содержит модифицированный сахар.

12. Модифицированный олигонуклеотид по п. 11, отличающийся тем, что каждый нуклеозид модифицированного олигонуклеотида содержит модифицированный сахар.

13. Модифицированный олигонуклеотид по п. 11, отличающийся тем, что модифицированный сахар представляет собой бициклический сахар.

14. Модифицированный олигонуклеотид по п. 13, отличающийся тем, что бициклический сахар содержит химический мостик между 4' и 2' позициями сахара, при этом химический мостик независимо выбран из: 4'-CH(R)-O-2' и 4'-$(CH_2)_2$-O-2', где R независимо выбран из H, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 алкокси.

15. Модифицированный олигонуклеотид по п. 14, отличающийся тем, что химический мостик представляет собой 4'-CH(R)-O-2' и при этом R представляет собой метил.

16. Модифицированный олигонуклеотид по п. 14, отличающийся тем, что химический мостик представляет собой 4'-CH(R)-O-2' и при этом R представляет собой H.

17. Модифицированный олигонуклеотид по п. 14, отличающийся тем, что химический мостик представляет собой 4'-CH(R)-O-2' и при этом R представляет собой -CH_2-O-CH_3.

18. Модифицированный олигонуклеотид по п. 11, отличающийся тем, что модифицированный сахар содержит 2'-O-метоксиэтильную группу.

19. Модифицированный олигонуклеотид по п. 11, отличающийся тем, что модифицированный сахар содержит 2'-O-метильную группу.

20. Модифицированный олигонуклеотид по п. 12, отличающийся тем, что каждый модифицированный сахар содержит 2'-O-метоксиэтильную группу или 2'-O-метильную группу.

21. Модифицированный олигонуклеотид по п. 1 или 2, отличающийся тем, что модифицированный олигонуклеотид представляет собой гэпмер.

22. Модифицированный олигонуклеотид по п. 21, состоящий из модифицированного олигонуклеотида.

23. Модифицированный олигонуклеотид по п. 1 или 2, отличающийся тем, что модифицированный олигонуклеотид содержит:

гэп, состоящий из 10 связанных дезоксинуклеозидов;

сегмент 5'-крыла, состоящий из 5 связанных нуклеозидов; и

сегмент 3'-крыла, состоящий из 5 связанных нуклеозидов;

при этом гэп расположен между сегментом 5'-крыла и сегментом 3'-крыла и при этом каждый нуклеозид каждого сегмента крыла содержит модифицированный сахар.

24. Модифицированный олигонуклеотид по п. 1 или 2, отличающийся тем, что модифицированный олигонуклеотид содержит:

гэп, состоящий из 8 связанных дезоксинуклеозидов;

сегмент 5'-крыла, состоящий из 5 связанных нуклеозидов; и

сегмент 3'-крыла, состоящий из 5 связанных нуклеозидов;

при этом гэп расположен между сегментом 5'-крыла и сегментом 3'-крыла и при этом каждый нуклеозид каждого сегмента крыла содержит модифицированный сахар.

25. Модифицированный олигонуклеотид по п. 1 или 2, отличающийся тем, что модифицированный олигонуклеотид содержит модификации сахара в любой из следующих схем: eeekkddddddddkkeee, eekkddddddddkkeee, ekddddddddekekeee, kekedddddddekeke и ekekddddddddkekee; где

e = модифицированный 2'-O-метоксиэтильный нуклеозид;

d = 2'-дезоксинуклеозид; и

k = cEt нуклеозид.

26. Модифицированный олигонуклеотид по п. 1 или 2, отличающийся тем, что модифицированный олигонуклеотид содержит межнуклеозидные связи в любой из следующих схем: soooossssssssssooss, sooossssssssssooss, soossssssssssooss и sosssssssssoooss; причем

s = тиофосфатная связь; и

o = фосфодиэфирная связь.

27. Модифицированный олигонуклеотид по п. 1 или 2, отличающийся тем, что модифицированный олигонуклеотид состоит из 20 связанных нуклеозидов.

28. Модифицированный олигонуклеотид по п. 1 или 2, отличающийся тем, что модифицированный олигонуклеотид состоит из 19 связанных нуклеозидов.

29. Модифицированный олигонуклеотид по п. 1 или 2, отличающийся тем, что модифицированный олигонуклеотид состоит из 18 связанных нуклеозидов.

30. Модифицированный олигонуклеотид по п. 1 или 2, отличающийся тем, что модифицированный олигонуклеотид состоит из 17 связанных нуклеозидов.

31. Модифицированный олигонуклеотид по п. 1 или 2, отличающийся тем, что модифицированный олигонуклеотид имеет последовательность нуклеиновых оснований, комплементарную участку C9ORF72, отличному от удлинения гексануклеотидного повтора, при этом удлинение гексануклеотидного повтора содержит любой из GGGGCC, GGGGGG, GGGGCG или GGGGGC.

32. Модифицированный олигонуклеотид по п. 1 или 2, состоящий из модифицированного олигонуклеотида.

33. Композиция, содержащая эффективное количество модифицированного олигонуклеотида по любому из пп. 1-32 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель для лечения заболевания, расстройства или состояния, ассоциированного с C90RF72.

34. Композиция по п. 33, отличающаяся тем, что фармацевтически приемлемый разбавитель представляет собой фосфатно-солевой буферный раствор (PBS).

35. Композиция по п. 33, отличающаяся тем, что модифицированный олигонуклеотид представляет собой соль натрия.

36. Применение модифицированного олигонуклеотида по любому из пп. 1-32 для лечения заболевания, расстройства или состояния, ассоциированного с C90RF72.

37. Применение композиции по п. 33 для лечения заболевания, расстройства или состояния, ассоциированного с C90RF72.

38. Применение композиции по п. 34 для лечения заболевания, расстройства или состояния, ассоциированного с C90RF72.

39. Применение композиции по п. 35 для лечения заболевания, расстройства или

состояния, ассоциированного с C90RF72.