(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105637090 B
(45)授权公告日 2020.10.16

(21)申请号 201480054676.7

(22)申请日 2014.10.11

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 105637090 A

(43)申请公布日 2016.06.01

(30)优先权数据
61/890,108 2013.10.11 US
61/891,313 2013.10.15 US
61/919,540 2013.12.20 US
61/927,903 2014.01.15 US
61/980,502 2014.04.16 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2016.04.01

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2014/060194 2014.10.11

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2015/054676 EN 2015.04.16

(73)专利权人 IONIS制药公司
地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 S·M·弗赖尔 F·里戈 P·辛格

(74)专利代理机构 北京市君合律师事务所 11517
代理人 赵昊 吴瑜

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

(56)对比文件
CN 104968783 A,2015.10.07
WO 2014/062686 A1,2014.04.24
US 2010/0216864 A1,2010.08.26
WO 2013/030588 A1,2013.03.07
WO 2013/086207 A1,2013.06.13
RUNE THOMSEN等.Dramatically improved RNA in situ hybridization signals using LNA-modified probes.《RNA》.2005,第11卷(第11期),第1745-1748页.
Sharon J Sha等.Treatment implications of C9ORF72.《Alzheimer's Research & Therapy》.2012,第4卷(第46期),第1-7页.
Peter E. A.Ash等.Unconventional Translation of C9ORF72 GGGGCC Expansion Generates Insoluble Polypeptides Specific to c9FTD/ALS.《Neuron》.2013,第77卷(第4期),第639-646页.
David L. Nelson等.The Unstable Repeats-Three Evolving Faces of Neurological Disease.《Neuron》.2016,第77卷(第5期),第825-843页.
Joshua J. A. Lee等.Antisense Therapy in Neurology.《Journal of Personalized Medicine》.2013,第3卷(第3期),第144-176页.

审查员 程珂

权利要求书2页 说明书195页
序列表395页

(54)发明名称

用于调节C9ORF72表达的组合物

(57)摘要

本文公开了用于用C9ORF72特异性抑制剂降低C9ORF72mRNA和蛋白质在动物中的表达的组合物和方法。本文还公开了通过施用靶向C9ORF72前体mRNA中从外显子1A的起始位点处开始至外显子1B的起始位点的区域的反义化合物而选择性抑制C9ORF72病原相关mRNA变体的组合物和方法。此类方法适用于治疗、预防或改善有需要的个体的神经退行性疾病。此类C9ORF72特异性抑制剂包括反义化合物。

CN 105637090 B

1.一种化合物，其包含单链经修饰的寡核苷酸，所述经修饰的寡核苷酸由18至30个连接的核苷组成并且具有包含SEQ ID NO:98、263、264、266、268-272、274-276、278-285、287、830、833、834、837-839、841、842、844、846和856的任一核碱基序列的至少18个连续核碱基的核碱基序列，其中所述修饰的寡核苷酸的核碱基序列与C9ORF72核酸的等长部分100％互补，其中所述经修饰的寡核苷酸是间隔体，其中所述经修饰的寡核苷酸的至少一个核苷间键是经修饰的核苷间键，且所述经修饰的寡核苷酸的至少一个核苷间键是硫代磷酸酯核苷间键，且其中所述修饰的寡核苷酸能够减少C9ORF72mRNA的表达和/或蛋白质水平。

2.如权利要求1所述的化合物，其中所述经修饰的寡核苷酸具有包含SEQ ID NO:98、263、264、266、268-272、274-276、278-285、287、830、833、834、837-839、841、842、844、846和856中的任一个的核碱基序列。

3.如权利要求1所述的化合物，其中所述经修饰的寡核苷酸具有包含SEQ ID NO:844的核碱基序列的核碱基序列。

4.如权利要求1所述的化合物，其中所述经修饰的寡核苷酸由18-24个连接的核苷组成。

5.如权利要求1所述的化合物，其中所述经修饰的核苷间键是硫代磷酸酯核苷间键。

6.如权利要求1所述的化合物，其中所述经修饰的寡核苷酸的至少一个核碱基包含经修饰的核碱基。

7.如权利要求6所述的化合物，其中所述经修饰的核碱基是5-甲基胞嘧啶。

8.如权利要求1所述的化合物，其中所述经修饰的寡核苷酸包含至少一种经修饰的糖，所述至少一种经修饰的糖包含双环糖。

9.如权利要求8所述的化合物，其中所述双环糖在所述糖的4’与2’位置之间包含化学桥，其中各个化学桥独立地选自:4’-CH(R)-O-2’和4’-$(CH_2)_2$-O-2’，其中R独立地选自H、C_1-C_6烷基和C_1-C_6烷氧基。

10.如权利要求9所述的化合物，其中至少一种化学桥是4’-CH(R)-O-2’且其中R是甲基。

11.如权利要求9所述的化合物，其中至少一种化学桥是4’-CH(R)-O-2’且其中R是H。

12.如权利要求9所述的化合物，其中至少一种化学桥是4’-CH(R)-O-2’且其中R是-CH_2-O-CH_3。

13.如权利要求1所述的化合物，其中所述经修饰的寡核苷酸包含至少一种经修饰的糖，所述至少一种经修饰的糖包含2’-O-甲氧基乙基基团。

14.如权利要求1所述的化合物，其中所述经修饰的寡核苷酸包含至少一种经修饰的糖，所述至少一种经修饰的糖包含2’-O-甲基基团。

15.如权利要求1所述的化合物，其中所述经修饰的寡核苷酸包含：

间隔片段，其由10个连接的脱氧核苷组成；

5’翼片段，其由5个连接的核苷组成；以及

3’翼片段，其由5个连接的核苷组成；

其中所述间隔片段位于所述5’翼片段与所述3’翼片段之间，并且其中各翼片段的各核苷包含经修饰的糖。

16.如权利要求1所述的化合物，其中所述经修饰的寡核苷酸包含：

间隔片段，其由8个连接的脱氧核苷组成；

5’翼片段，其由5个连接的核苷组成；以及

3’翼片段，其由5个连接的核苷组成；

其中所述间隔片段位于所述5’翼片段与所述3’翼片段之间，并且其中各翼片段的各核苷包含经修饰的糖。

17.如权利要求1所述的化合物，其中所述经修饰的寡核苷酸包含呈以下模式中的任一种的糖修饰：eeekkddddddddkkeee，eekkddddddddkkeee、ekddddddddekekeee、kekeddddddddekeke以及ekekddddddddkekee；其中，

e＝2’-O-甲氧基乙基修饰的核苷

d＝2’-脱氧核苷，并且

k＝cEt核苷。

18.如权利要求1所述的化合物，其中所述经修饰的寡核苷酸包含呈以下模式中的任一种的核苷间键：soooossssssssssooss、sooossssssssssooss、soossssssssssooss以及sossssssssssooooss；其中，

s＝硫代磷酸酯键，并且

o＝磷酸二酯键。

19.如权利要求1所述的化合物，其中所述经修饰的寡核苷酸由20个连接的核苷组成。

20.如权利要求1所述的化合物，其中所述经修饰的寡核苷酸由19个连接的核苷组成。

21.如权利要求1所述的化合物，其中所述经修饰的寡核苷酸由18个连接的核苷组成。

22.如权利要求1所述的化合物，其中所述经修饰的寡核苷酸具有与C9ORF72的六核苷酸重复扩增以外的区域互补的核碱基序列，其中所述六核苷酸重复扩增包含GGGCC、GGGGGG、GGGGCG和GGGGGC的任意一个。

23.如权利要求1所述的化合物，其由所述经修饰的寡核苷酸组成。

24.一种缀合的反义化合物，其包含如权利要求1所述的化合物。

25.一种组合物，其包含如权利要求1-23中任意一个所述的化合物和药学上可接受的载体或稀释剂。

26.如权利要求25所述的组合物，其中所述药学上可接受的稀释剂是磷酸盐缓冲盐水(PBS)。

27.如权利要求25所述的组合物，其中所述化合物的经修饰的寡核苷酸是钠盐。

用于调节C9ORF72表达的组合物

[0001] 序列表

[0002] 本申请与电子格式的序列表一起提交。序列表是以创建于2014年10月11日的标题为BIOL0235WOSEQ_ST25.txt的文件提供，所述文件的大小为444Kb。电子格式的序列表的信息以全文引用的方式并入本文中。

[0003] 领域

[0004] 提供用于降低C9ORF72 mRNA和蛋白质在动物中的表达的组合物和方法。此类方法适用于治疗、预防或改善神经退行性疾病，包括肌萎缩性侧索硬化(ALS)、额颞痴呆(FTD)、皮质基底变性综合征(CBD)、非典型帕金森综合征以及橄榄桥脑小脑变性(OPCD)。

[0005] 背景

[0006] 肌萎缩性侧索硬化(ALS)是一种致命性神经退行性疾病，其临床上的特征为导致通常在症状发作二至三年内因呼吸衰竭而死亡的进行性麻痹(Rowland和Shneider，N.Engl.J.Med.，2001，344，1688-1700)。ALS是西方世界中第三最常见的神经退行性疾病(Hirtz等，Neurology，2007，68，326-337)，并且当前没有有效疗法。病例中约10％本质上是家族性的，然而大部分被诊断患有所述疾病的患者被归类为散发性的，因为在整个群体中他们似乎随机存在(Chio等，Neurology，2008，70，533-537)。基于临床、遗传以及流行病学数据，日益认识到ALS和额颞痴呆(FTD)代表疾病的重叠连续体，其病理上的特征为在整个中枢神经系统中存在TDP-43阳性包涵体(Lillo和Hodges，J.Clin.Neurosci.，2009，16，1131-1135；Neumann等，Science，2006，314，130-133)。

[0007] 迄今为止，已发现许多基因引起典型家族性ALS，例如SOD1、TARDBP、FUS、OPTN以及VCP(Johnson等，Neuron，2010，68，857-864；Kwiatkowski等，Science，2009，323，1205-1208；Maruyama等，Nature，2010，465，223-226；Rosen等，Nature，1993，362，59-62；Sreedharan等，Science，2008，319，1668-1672；Vance等，Brain，2009，129，868-876)。近来，对涉及多例ALS、FTD以及ALS-FTD的家族的连锁分析已表明在染色体9的短臂上存在对所述疾病来说重要的基因座(Boxer等，J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry，2011，82，196-203；Morita等，Neurology，2006，66，839-844；Pearson等J.Nerol.，2011，258，647-655；Vance等，Brain，2006，129，868-876)。C9ORF72基因的突变是ALS和FTD的最常见的基因原因。引起ALS-FTD的突变是C9ORF72基因的第一个内含子的大六核苷酸(GGGGCC)重复扩增(Renton等，Neuron，2011，72，257-268；DeJesus-Hernandez等，Neuron，2011，72，245-256)。涵盖C9ORF72基因的创建者单倍型存在于与此区域相关的大多数情况中(Renton等，Neuron，2011，72，257-268)。染色体9p21上的此基因座造成405个芬兰患者的组群中家族性ALS的近一半和所有ALS病例的近四分之一(Laaksovirta等，Lancet Neurol.，2010，9，978-985)。

[0008] 涵盖C9ORF72基因的创建者单倍型存在于与此区域相关的大多数情况中。

[0009] 当前没有治疗此类神经退行性疾病的有效疗法。因此，目标是提供用于治疗此类神经退行性疾病的组合物和方法。

[0010] 概述

[0011] 本文提供用于调节细胞、组织以及动物中的C9ORF72 mRNA和蛋白质的水平的组合

物和方法。在某些实施方案中，C9ORF72特异性抑制剂调节C9ORF72 mRNA和蛋白质的表达。在某些实施方案中，C9ORF72特异性抑制剂是核酸、蛋白质或小分子。

[0012] 在某些实施方案中，调节可在细胞或组织中发生。在某些实施方案中，细胞或组织在动物中。在某些实施方案中，动物是人。在某些实施方案中，C9ORF72 mRNA水平降低。在某些实施方案中，C9ORF72蛋白水平降低。在某些实施方案中，C9ORF72相关重复相关非ATG翻译(RAN翻译)产物减少。在某些实施方案中，C9ORF72相关RAN翻译产物是聚(甘氨酸-脯氨酸)、聚(甘氨酸-丙氨酸)以及聚(甘氨酸-精氨酸)。在某些实施方案中，某些C9ORF72 mRNA变体优先减少。在某些实施方案中，优先减少的C9ORF72 mRNA变体是从含有内含子1的前体mRNA加工的变体。在某些实施方案中，内含子1含有六核苷酸重复扩增。在某些实施方案中，优先减少的C9ORF72 mRNA变体是C9ORF72病原相关mRNA变体。在某些实施方案中，C9ORF72病原相关mRNA变体是NM_001256054.1(SEQ ID NO:1)。在某些实施方案中，六核苷酸重复扩增与C9ORF72相关疾病相关。在某些实施方案中，六核苷酸重复扩增与C9ORF72六核苷酸重复扩增相关疾病相关。在某些实施方案中，六核苷酸重复扩增包含至少24个GGGGCC重复。在某些实施方案中，六核苷酸重复扩增与细胞核聚集点相关。在某些实施方案中，C9ORF72相关RAN翻译产物与细胞核聚集点相关。在某些实施方案中，C9ORF72相关RAN翻译产物是聚(甘氨酸-脯氨酸)、聚(甘氨酸-丙氨酸)以及聚(甘氨酸-精氨酸)。在某些实施方案中，本文所描述的组合物和方法适用于降低C9ORF72 mRNA水平、C9ORF72蛋白水平、C9ORF72 RAN翻译产物以及细胞核聚集点。在某些实施方案中，本文所描述的组合物和方法适用于选择性减少C9ORF72病原相关mRNA变体。此类降低可以时间依赖性方式或以剂量依赖性方式发生。

[0013] 还提供适合用于预防、治疗以及改善与C9ORF72相关的疾病、病症以及病状的方法。在某些实施方案中，此类与C9ORF72相关的疾病、病症以及病状是神经退行性疾病。在某些实施方案中，神经退行性疾病是肌萎缩性侧索硬化(ALS)、额颞痴呆(FTD)、皮质基底变性综合征(CBD)、非典型帕金森综合征以及橄榄桥脑小脑变性(OPCD)。

[0014] 此类疾病、病症以及病状可具有一种或多种共同的危险因素、原因或结果。发展神经退行性疾病并且尤其ALS和FTD的某些危险因素和原因包括遗传易感性和年龄较大。

[0015] 在某些实施方案中，治疗方法包括向有需要的个体施用C9ORF72特异性抑制剂。在某些实施方案中，C9ORF72特异性抑制剂是核酸。在某些实施方案中，核酸是反义化合物。在某些实施方案中，反义化合物是单链反义寡核苷酸。在某些实施方案中，单链反义寡核苷酸与C9ORF72核酸互补。

[0016] 详细描述

[0017] 应了解，前述总体描述与以下详细描述均为示例性的和解释性的而不限制如所要求的本发明。在本文中，除非另外特别陈述，否则单数的使用包括复数。如本文所用，除非另外说明，否则使用“或”意指“和/或”。另外，除非另外说明，否则使用“和”意指“和/或”。此外，术语“包括”以及其他形式，诸如“包括(includes)”和“包括了(included)”的使用不具限制性。另外，除非另外特别陈述，否则诸如“元件”或“组分”等术语涵盖包含一个单位的元件和组分与包含超过一个亚单位的组分和组件两者。

[0018] 本文所用的章节标题仅用于组织目的并且不应视为限制所描述的主题。本公开中所列举的所有文献或文献部分包括但不限于专利、专利申请、已公布的专利申请、文章、书、专著以及通过诸如国家生物技术信息中心(NCBI)等数据库可获得的GENBANK登录号和相关

序列信息以及在本文的公开内容通篇中所提到的其他数据以对本文所论述的文献的部分以及全文进行引用的方式明确地并入本文中。

[0019] 定义

[0020] 除非提供特定定义，否则本文所描述的结合分析化学、合成有机化学以及医学和药物化学使用的命名法以及分析化学、合成有机化学以及医学和药物化学的程序和技术是本领域中熟知并且常用的那些。可使用标准技术来进行化学合成和化学分析。

[0021] 除非另外指出，否则以下术语具有以下含义：

[0022] “2’-O-甲氧基乙基”(也是2’-MOE和2’-OCH_2CH_2-OCH_3以及MOE)是指呋喃糖环的2’位置的O-甲氧基-乙基修饰。2’-O-甲氧基乙基修饰的糖是经修饰糖。

[0023] “2’-MOE核苷”(也是2’-O-甲氧基乙基核苷)意指包含MOE修饰的糖部分的核苷。

[0024] “2’-取代核苷”意指在呋喃糖环的2’-位置包含不是H或OH的取代基的核苷。在某些实施方案中，2’-取代核苷包括具有双环糖修饰的核苷。

[0025] “5-甲基胞嘧啶”意指经连接于5’位置的甲基修饰的胞嘧啶。5-甲基胞嘧啶是经修饰核碱基。

[0026] “约”意指在一个值的±7％以内。举例来说，如果陈述“化合物影响至少约70％的C9ORF72抑制”，那么意味着C9ORF72水平被抑制在63％与77％范围内。

[0027] “伴随施用”是指两种药剂以任何方式共施用，其中在患者中两者的药理学作用同时显现。伴随施用不要求两种药剂以单一药物组合物、以相同剂型或通过相同施用途径进行施用。两种药剂的作用不需要本身同时显现。所述作用仅需要重叠一段时间而不需要共同延伸。

[0028] “施用”意指向动物提供药剂，并且包括但不限于由医学专业人员施用和自己施用。

[0029] “改善”是指使病状或疾病严重程度的至少一个指标减小、减缓、停止或逆转。指标的严重程度可通过本领域技术人员已知的主观或客观度量来确定。

[0030] “动物”是指人或非人动物，包括但不限于小鼠、大鼠、兔、狗、猫、猪以及非人灵长类动物，包括但不限于猴和黑猩猩。

[0031] “抗体”是指以按某方式特异性地与抗原反应为特征的分子，其中抗体和抗原各自根据另一者来进行定义。抗体可指完整抗体分子或其任何片段或区域，诸如重链、轻链、Fab区以及Fc区。

[0032] “反义活性”意指任何可归因于反义化合物与其靶核酸杂交而可检测或可测量的活性。在某些实施方案中，反义活性是靶核酸或由此类靶核酸编码的蛋白质的量或表达降低。

[0033] “反义化合物”意指能够与靶核酸通过氢键结合进行杂交的寡聚化合物。反义化合物的实例包括单链和双链化合物，诸如反义寡核苷酸、siRNA、shRNA、ssRNA以及基于占位性的化合物。

[0034] “反义抑制”意指与在不存在反义化合物的情况下的靶核酸水平相比在与靶核酸互补的反义化合物存在下靶核酸水平降低。

[0035] “反义机制”是所有那些涉及化合物与靶核酸杂交的机制，其中杂交的结果或作用是靶标降解或靶标占位，同时使涉及例如转录或剪接的细胞机制停止。

[0036] “反义寡核苷酸”意指具有允许与靶核酸的对应片段杂交的核碱基序列的单链寡核苷酸。

[0037] “碱基互补”是指反义寡核苷酸的核碱基与靶核酸中的对应核碱基精确碱基配对(即杂交)的能力,并且由对应核碱基之间的沃森-克里克(Watson-Crick)、霍氏(Hoogsteen)或反霍氏(reversed Hoogsteen)氢键结合介导。

[0038] “双环糖”意指通过两个原子桥联加以修饰的呋喃糖环。双环糖是经修饰糖。

[0039] “双环核苷”(也是BNA)意指具有包含连接糖环的两个碳原子的桥由此形成双环系统的糖部分的核苷。在某些实施方案中,桥连接糖环的4'-碳和2'-碳。

[0040] “C9ORF72相关疾病”意指与任何C9ORF72核酸或其表达产物相关的任何疾病。此类疾病可包括神经退行性疾病。此类神经退行性疾病可包括ALS和FTD。

[0041] “C9ORF72相关RAN翻译产物”意指通过RAN翻译(即重复相关和非ATG依赖性翻译)所翻译的异常肽或二肽聚合物。在某些实施方案中,C9ORF72相关RAN翻译产物是聚(甘氨酸-脯氨酸)、聚(甘氨酸-丙氨酸)以及聚(甘氨酸-精氨酸)中的任一种。

[0042] “C9ORF72六核苷酸重复扩增相关疾病”意指与含有六核苷酸重复扩增的C9ORF72核酸相关的任何疾病。在某些实施方案中,六核苷酸重复扩增可包含重复至少24次的GGGGCC、GGGGGG、GGGGGC或GGGGCG。此类疾病可包括神经退行性疾病。此类神经退行性疾病可包括ALS和FTD。

[0043] “C9ORF72核酸”意指编码C9ORF72的任何核酸。举例来说,在某些实施方案中,C9ORF72核酸包括编码C9ORF72的DNA序列、从编码C9ORF72的DNA(包括包含内含子和外显子的基因组DNA)(即前体mRNA)转录的RNA序列以及编码C9ORF72的mRNA序列。“C9ORF72 mRNA”意指编码C9ORF72蛋白的mRNA。

[0044] “C9ORF72病原相关mRNA变体”意指由含有六核苷酸重复的C9ORF72前体mRNA变体加工的C9ORF72 mRNA变体。当在从外显子1A的起始位点至外显子1B的起始位点,例如基因组序列(SEQ ID NO:2,从核苷27535000至27565000截短的GENBANK登录号NT_008413.18的互补序列)的核苷酸1107至1520的区域中开始前体mRNA的转录时,C9ORF72前体mRNA含有六核苷酸重复。在某些实施方案中,测量C9ORF72病原相关mRNA变体的水平以确定样本中含有六核苷酸重复的C9ORF72前体mRNA的水平。

[0045] “C9ORF72特异性抑制剂”是指能够在分子水平特异性抑制C9ORF72 mRNA和/或C9ORF72蛋白的表达的任何试剂。举例来说,C9ORF72特异性抑制剂包括核酸(包括反义化合物)、siRNA、适配体、抗体、肽、小分子以及能够抑制C9ORF72 mRNA和/或C9ORF72蛋白的表达的其他试剂。类似地,在某些实施方案中,C9ORF72特异性抑制剂可影响动物中的其他分子过程。

[0046] “盖结构”或“末端盖部分”意指已并入反义化合物的任一端的化学修饰。

[0047] “cEt”或“受约束的乙基”意指双环核苷具有包含连接4'-碳与2'-碳的桥的糖部分,其中桥具有式:4'-CH(CH_3)-O-2'。

[0048] “受约束的乙基核苷”(也是cEt核苷)意指包含含有4'-CH(CH_3)-O-2'桥的双环糖部分的核苷。

[0049] “化学上不同的区域”是指反义化合物的以某方式在化学上不同于同一反义化合物的另一区域的区域。举例来说,具有2'-O-甲氧基乙基核苷的区域在化学上不同于具有不

含2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷的区域。

[0050] “嵌合反义化合物”意指具有至少两个化学上不同的区域的反义化合物，各位置具有多个亚基。

[0051] “共施用”意指向个体施用两种或更多种药剂。两种或更多种药剂可呈单一药物组合物形式，或可呈单独的药物组合物形式。两种或更多种药剂各自可通过相同或不同施用途径进行施用。共施用涵盖平行或依序施用。

[0052] “互补性”意指第一核酸和第二核酸的核碱基之间配对的能力。

[0053] “包含(Comprise/comprises/comprising)”应理解为暗示包括所陈述的步骤或元件或者步骤或元件的群组但不排除任何其他步骤或元件或者步骤或元件的群组。

[0054] “连续核碱基”意指彼此直接相邻的核碱基。

[0055] “设计(Designing/designed to)”是指设计与所选核酸分子特异性杂交的寡聚化合物的过程。

[0056] “稀释剂”意指组合物中缺少药理学活性但是药学上必需或所需的成分。举例来说，在注射的药物中，稀释剂可以是液体，例如盐水溶液。

[0057] “剂量”意指在单次施用中或在指定时间段内提供的药剂的指定量。在某些实施方案中，剂量可以是以一个、两个或更多个药丸、片剂或一次、两次或更多次注射的形式施用。举例来说，在需要皮下施用的某些实施方案中，所需剂量需要单次注射不容易容纳的体积，因此，可使用两次或更多次注射来实现所需剂量。在某些实施方案中，药剂通过历时延长的时间段或连续地输注来进行施用。剂量可陈述为每小时、每天、每周或每月的药剂量。

[0058] 在调节活性或治疗或预防病状的情形下，“有效量”意指以单次剂量形式或作为一个系列的一部分向需要此类调节、治疗或预防的受试者施用的药剂的有效调节所述作用或者治疗或预防或改善所述病状的所述量。有效量可在个体间有所不同，这取决于所要治疗的个体的健康和身体状况、所要治疗的个体的分类群组、组合物的配方、对个体的医学病状的评估以及其他相关因素。

[0059] “功效”意指产生所要效果的能力。

[0060] “表达”包括使基因的编码信息转化至所存在的结构中并且在细胞中起作用的所有功能。此类结构包括但不限于转录和翻译的产物。

[0061] “聚集点”意指包含C9ORF72转录物的细胞核聚集点。在某些实施方案中，聚集点包含至少一个C9ORF72转录物。在某些实施方案中，C9ORF72聚集点包含含有以下六核苷酸重复中的任一种的转录物:GGGGCC、GGGGGG、GGGGGC以及/或者GGGGCG。

[0062] “完全互补”或“100％互补”意指第一核酸的各核碱基在第二核酸中均具有互补核碱基。在某些实施方案中，第一核酸是反义化合物并且靶核酸是第二核酸。

[0063] “间隔体(gapmer)”意指具有多个支持核RNA酶H裂解的核苷的内部区域定位于具有一个或多个核苷的外部区域之间的嵌合反义化合物，其中组成所述内部区域的核苷在化学上不同于组成所述外部区域的核苷。内部区域可称为“间隔”，而外部区域可称为“翼”。

[0064] “间隔变窄的”意指具有在具有1至6个核苷的5'与3'翼片段之间和与其直接相邻定位的9个或更少个连续2'-脱氧核糖核苷的间隔片段的嵌合反义化合物。

[0065] “间隔加宽的”意指具有在具有1至6个核苷的5'与3'翼片段之间和与其紧邻定位的12个或更多个连续2'-脱氧核糖核苷的间隔片段的嵌合反义化合物。

[0066] “六核苷酸重复扩增”意指重复至少两次的一系列六个碱基(例如GGGGCC、GGGGGG、GGGGCG或GGGGGC)。在某些实施方案中,六核苷酸重复扩增可位于C9ORF72核酸的内含子1内。在某些实施方案中,病原六核苷酸重复扩增包括C9ORF72核酸中的GGGGCC、GGGGGG、GGGGCG或GGGGGC的至少24个重复并且与疾病相关。在某些实施方案中,重复是连续的。在某些实施方案中,重复被1个或多个核碱基打断。在某些实施方案中,野生型六核苷酸重复扩增包括C9ORF72核酸中的GGGGCC、GGGGGG、GGGGCG或GGGGGC的23个或更少个重复。在某些实施方案中,重复是连续的。在某些实施方案中,重复被1个或多个核碱基打断。

[0067] “杂交”意指互补核酸分子的退火。在某些实施方案中,互补核酸分子包括但不限于反义化合物和靶核酸。在某些实施方案中,互补核酸分子包括但不限于反义寡核苷酸和核酸靶标。

[0068] “鉴别具有C9ORF72相关疾病的动物”意指鉴别已被诊断患有C9ORF72相关疾病或倾向于发展C9ORF72相关疾病的动物。倾向于发展C9ORF72相关疾病的个体包括具有一种或多种发展C9ORF72相关疾病的危险因素,包括具有一种或多种C9ORF72相关疾病的个人或家族史或遗传易感性的那些。此类鉴别可通过任何方法来实现,包括评估个体的病史和标准临床试验或评估,诸如基因测试。

[0069] “直接相邻”意指在直接相邻的元件之间不存在间插元件。

[0070] “个体”意指被选择用于治疗或疗法中的人或非人动物。

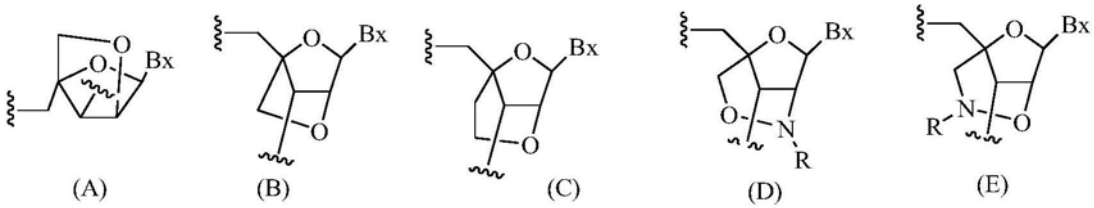
[0071] “抑制C9ORF72”意指降低C9ORF72 mRNA和/或蛋白质的水平或表达。在某些实施方案中,与在不存在C9ORF72反义化合物(诸如反义寡核苷酸)的情况下的C9ORF72 mRNA的表达和/或蛋白质水平相比,在靶向C9ORF72的反义化合物(包括靶向C9ORF72的反义寡核苷酸)存在下C9ORF72 mRNA和/或蛋白质水平受抑制。

[0072] “抑制表达或活性”是指降低或阻断表达或活性并且未必指示表达或活性完全消除。

[0073] “核苷间键”是指核苷之间的化学键。

[0074] “连接的核苷”意指通过核苷间键连接在一起的相邻核苷。

[0075] “锁核酸”或“LNA”或“LNA核苷”意指具有连接在核苷糖单位的4’与2’位置之间的两个碳原子的桥,由此形成双环糖的核酸单体。此类双环糖的实例包括但不限于如以下所示的A)α-L-亚甲基氧基(4’-CH_2-O-2’)LNA,(B)β-D-亚甲基氧基(4’-CH_2-O-2’)LNA,(C)亚乙基氧基(4’-$(CH_2)_2$-O-2’)LNA,(D)氨基氧基(4’-CH_2-O-N(R)-2’)LNA以及(E)氧基氨基(4’-CH_2-N(R)-O-2’)LNA。

[0076] 

[0077] 如本文所用,LNA化合物包括但不限于在糖的4’与2’位置之间具有至少一个桥的化合物,其中各桥独立地包含1或2至4个独立地选自以下的连接基团:-[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)$_x$-以及-N(R_1)-;其中x是0、1或2;n是1、2、3或4;各R_1和R_2独立地是H、保护基、羟基、C_1-C_{12}烷基、取

代的C_1-C_{12}烷基、C_2-C_{12}烯基、取代的C_2-C_{12}烯基、C_2-C_{12}炔基、取代的C_2-C_{12}炔基、C_5-C_{20}芳基、取代的C_5-C_{20}芳基、杂环基团、取代的杂环基团、杂芳基、取代的杂芳基、C_5-C_7脂环族基团、取代的C_5-C_7脂环族基团、卤素、OJ_1、NJ_1J_2、SJ_1、N_3、$COOJ_1$、酰基(C(=O)-H)、取代的酰基、CN、磺酰基$(S(=O)_2-J_1)$或增效砜(sulfoxyl)$(S(=O)-J_1)$;并且各J_1和J_2独立地是H、C_1-C_{12}烷基、取代的C_1-C_{12}烷基、C_2-C_{12}烯基、取代的C_2-C_{12}烯基、C_2-C_{12}炔基、取代的C_2-C_{12}炔基、C_5-C_{20}芳基、取代的C_5-C_{20}芳基、酰基(C(=O)-H)、取代的酰基、杂环基团、取代的杂环基团、C_1-C_{12}氨基烷基、取代的C_1-C_{12}氨基烷基或保护基。

[0078] 涵盖于LNA的定义内的4'-2'桥联基团的实例包括但不限于以下式中的一种:$-[C(R_1)(R_2)]_n-$、$-[C(R_1)(R_2)]_n-O-$、$-C(R_1R_2)-N(R_1)-O-$或$-C(R_1R_2)-O-N(R_1)-$。此外,LNA的定义涵盖的其他桥联基团是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'以及4'-CH_2-N(R_1)-O-2'-桥,其中各R_1和R_2独立地是H、保护基或C_1-C_{12}烷基。

[0079] 也包括在根据本发明的LNA的定义内的是核糖基糖环的2'-羟基连接至糖环的4'碳原子,由此形成亚甲基氧基(4'-CH_2-O-2')桥以形成双环糖部分的LNA。桥还可以是连接2'氧原子与4'碳原子的亚甲基(-CH_2-)基团,对此使用术语亚甲基氧基(4'-CH_2-O-2')LNA。此外;在双环糖部分在此位置具有乙烯桥联基团的情况下,使用术语亚乙基氧基(4'-CH_2CH_2-O-2')LNA。α-L-亚甲基氧基(4'-CH_2-O-2')(亚甲基氧基(4'-CH_2-O-2')LNA的异构体)也涵盖于如本文所用的LNA的定义内。

[0080] "错配"或"非互补核碱基"是指当第一核酸的核碱基不能与第二或靶核酸的对应核碱基配对时的情况。

[0081] "经修饰的核苷间键"是指由天然存在的核苷间键(即磷酸二酯核苷间键)进行的取代或任何变化。

[0082] "经修饰的核碱基"意指除腺嘌呤、胞嘧啶、鸟嘌呤、胸腺嘧啶或尿嘧啶外的任何核碱基。"未修饰的核碱基"意指嘌呤碱基腺嘌呤(A)和鸟嘌呤(G),以及嘧啶碱基胸腺嘧啶(T)、胞嘧啶(C)以及尿嘧啶(U)。

[0083] "经修饰的核苷"意指独立地具有经修的饰糖部分和/或经修饰的核碱基的核苷。

[0084] "经修饰的核苷酸"意指独立地具有经修饰的糖部分、经修饰的核苷间键以及/或者经修饰的核碱基的核苷酸。

[0085] "经修饰的寡核苷酸"意指包含至少一个经修饰的核苷间键、经修饰的糖以及/或者经修饰的核碱基的寡核苷酸。

[0086] "经修饰的糖"意指由天然糖部分进行的取代和/或任何变化。

[0087] "单体"意指寡聚物的单个单元。单体包括但不限于核苷和核苷酸,无论是天然存在还是经修饰的。

[0088] "基序"意指反义化合物中未修饰的和修饰的核苷的模式。

[0089] "天然糖部分"意指存在于DNA(2'-H)或RNA(2'-OH)中的糖部分。

[0090] "天然存在的核苷间键"意指3'至5'磷酸二酯键。

[0091] "非互补核碱基"是指彼此不形成氢键或以其他方式支持杂交的核碱基对。

[0092] "核酸"是指由单体核苷酸组成的分子。核酸包括但不限于核糖核酸(RNA)、脱氧核糖核酸(DNA)、单链核酸、双链核酸、小干扰核糖核酸(siRNA)以及微RNA(miRNA)。

[0093] “核碱基”意指能够与另一核酸的碱基配对的杂环部分。

[0094] “核碱基互补性”是指核碱基能够与另一核碱基碱基配对。举例来说，在DNA中，腺嘌呤(A)与胸腺嘧啶(T)互补。举例来说，在RNA中，腺嘌呤(A)与尿嘧啶(U)互补。在某些实施方案中，互补核碱基是指反义化合物中能够与其靶核酸的核碱基碱基配对的核碱基。举例来说，如果反义化合物的某一位置的核碱基能够与靶核酸的某一位置的核碱基通过氢键结合，那么认为在寡核苷酸与靶核酸之间氢键结合的位置在所述核碱基对处是互补的。

[0095] “核碱基序列”意指与任何糖、键以及/或者核碱基修饰无关的连续核碱基的顺序。

[0096] “核苷”意指连接至糖的核碱基。

[0097] “核苷模拟物”包括那些用于置换在寡聚化合物的一个或多个位置处的糖或糖和碱基以及未必存在的连接的结构，诸如具有吗啉基、环己烯基、环己基、四氢吡喃基、二环或三环糖模拟物(例如非呋喃糖糖单位)的核苷模拟物。核苷酸模拟物包括那些用于置换寡聚化合物的一个或多个位置处的核苷和连接的结构，诸如肽核酸或吗啉基寡聚核苷酸(morpholino)(通过-N(H)-C(=O)-O-或其他非磷酸二酯键连接的吗啉基寡聚核苷酸)。糖替代物与略微更广泛的术语核苷模拟物重叠，但旨在指示仅置换糖单元(呋喃糖环)。本文提供的四氢吡喃基环说明了糖替代物的实例，其中呋喃糖糖基团已用四氢吡喃基环系统置换。“模拟物”是指取代糖、核碱基以及/或者核苷间连接的基团。一般来说，模拟物用于替代糖或糖-核苷间键组合，并且核碱基保持与所选靶标杂交。

[0098] “核苷酸”意指具有共价连接至核苷的糖部分的磷酸基的核苷。

[0099] “脱靶效应”是指与不是预定靶核酸的基因的RNA或蛋白质表达调节相关的不需要或有害的生物效应。

[0100] “寡聚化合物”或“寡聚物”意指键单体亚单位的聚合物，其能够与核酸分子的至少一个区域杂交。

[0101] “寡核苷酸”意指键核苷的聚合物，所述键核苷各自可彼此独立地经修饰或未经修饰。

[0102] “肠胃外施用”意指通过注射(例如快速注射)或输注施用。肠胃外施用包括皮下施用、静脉内施用、肌肉内施用、动脉内施用、腹膜内施用或颅内施用，例如鞘内或脑室内施用。

[0103] “肽”意指通过酰胺键连接至少两个氨基酸而形成的分子。在不限制的情况下，如本文所用，肽是指多肽和蛋白质。

[0104] “药剂”意指当向个体施用时提供治疗益处的物质。举例来说，在某些实施方案中，靶向C9ORF72的反义寡核苷酸是药剂。

[0105] “药物组合物”意指适合用于向受试者施用的物质的混合物。举例来说，药物组合物可包含反义寡核苷酸和无菌水溶液。

[0106] “药学上可接受的衍生物”涵盖本文所描述的化合物的药学上可接受的盐、缀合物、前药或异构体。

[0107] “药学上可接受的盐”意指反义化合物的生理学和药学上可接受的盐，即保留母体寡核苷酸的所需生物活性并且不赋予其不需要的毒理学作用的盐。

[0108] “硫代磷酸酯键”意指核苷之间的键，其中通过用硫原子置换非桥氧原子中的一者而修饰磷酸二酯键。硫代磷酸酯键是经修饰核苷间键。

[0109] “部分”意指核酸的确定数目的连续的(即,连接的)核碱基。在某些实施方案中,部分是靶核酸的确定数目的连续的核碱基。在某些实施方案中,部分是反义化合物的确定数目的连续的核碱基。

[0110] “预防(Prevent/preventing)”是指延迟或阻碍疾病、病症或病状的发作或发展达数分钟至数天、数周至数月或不确定地一段时间。

[0111] “前药”意指被制备成在身体或其细胞内通过内源性酶或其他化学品或条件的作用转化为活性形式的非活性形式的治疗剂。

[0112] “预防有效量”是指药剂为动物提供预防性(prophylactic或preventative)益处的量。

[0113] “区域”定义为靶核酸中具有至少一个可识别结构、功能或特征的部分。

[0114] “核糖核苷酸”意指在核苷酸的糖部分的2’位置处具有羟基的核苷酸。核糖核苷酸可用多种取代基中的任一种加以修饰。

[0115] “盐”意指反义化合物的生理学和药学上可接受的盐,即保留母体寡核苷酸的所需生物活性并且不赋予其不需要的毒理学作用的盐。

[0116] “片段”定义为靶核酸内的区域的更小部分或亚部分。

[0117] 本文教示的“缩短”或“截短”型式的反义寡核苷酸具有一个、两个或更多个缺失的核苷。

[0118] “副作用”意指可归因于治疗的不是所要效果的生理反应。在某些实施方案中,副作用包括但不限于注射部位反应、肝功能测试异常、肾功能异常、肝脏毒性、肾脏毒性、中枢神经系统异常以及肌肉病变。

[0119] “单链寡核苷酸”意指不与互补链杂交的寡核苷酸。

[0120] 如本文所用,“位点”定义为靶核酸内独特的核碱基位置。

[0121] “减缓进展”意指减慢疾病的发展。

[0122] “可特异性杂交”是指反义化合物在反义寡核苷酸与靶核酸之间具有充足程度的互补性以诱导所要效果,同时在需要特异性结合的条件下,即在体内分析和治疗性治疗情况下的生理条件下,对非靶核酸展现最小效果或不展现效果。

[0123] “严格的杂交条件”或“严格的条件”是指使得寡聚化合物将与其靶序列杂交,但与最小数目的其他序列杂交的条件。

[0124] “受试者”意指被选择用于治疗或疗法中的人或非人动物。

[0125] “靶标”是指需要调节的蛋白质。

[0126] “靶基因”是指编码靶标的基因。

[0127] “靶向(Targeting/targeted)”意指设计和选择将与靶核酸特异性杂交并且诱导所要效果的反义化合物的过程。

[0128] “靶核酸”、“靶RNA”以及“靶RNA转录物”和“核酸靶标”全部意指能够由反义化合物靶向的核酸。

[0129] “靶区域”意指一种或多种反义化合物所靶向的靶核酸的部分。

[0130] “靶片段”意指靶核酸中反义化合物所靶向的核苷酸的序列。“5’靶位点”是指靶片段的最5’的核苷酸。“3’靶位点”是指靶片段的最3’的核苷酸。

[0131] “治疗有效量”意指药剂为个体提供治疗益处的量。

[0132] “治疗(Treat/treating/treatment)”意指施用组合物以实现疾病或病状的改变或改善。

[0133] “未修饰的核碱基”意指嘌呤碱基腺嘌呤(A)和鸟嘌呤(G),以及嘧啶碱基(T)、胞嘧啶(C)以及尿嘧啶(U)。

[0134] “未修饰的核苷酸”意指由天然存在的核碱基、糖部分以及核苷间键组成的核苷酸。在某些实施方案中,未修饰的核苷酸是RNA核苷酸(即β-D-核糖核苷)或DNA核苷酸(即β-D-脱氧核糖核苷)。

[0135] “翼片段”意指多个核苷经修饰以赋予诸如增强的抑制活性、增加的对靶核酸结合亲和力或体内核酸酶降解抗性等寡核苷酸性质。

[0136] 某些实施方案

[0137] 某些实施方案提供用于降低总C9ORF72 mRNA和蛋白质表达的组合物和方法。

[0138] 某些实施方案提供用于减少C9ORF72病原相关mRNA变体的组合物和方法。

[0139] 某些实施方案提供用于治疗、预防或改善有需要的个体的与C9ORF72相关的疾病、病症以及病状的方法。还涵盖用于制备用于治疗、预防或改善与C9ORF72相关的疾病、病症或病状的药剂的方法。C9ORF72相关的疾病、病症以及病状包括神经退行性疾病。在某些实施方案中,神经退行性疾病可以是ALS或FTD。在某些实施方案中,神经退行性疾病可以是家族性或散发性的。

[0140] 某些实施方案提供用于治疗、预防或改善C9ORF72六核苷酸重复扩增相关疾病的组合物和的方法。在某些实施方案中,六核苷酸重复扩增可包含GGGGCC、GGGGGG、GGGGGC或GGGGCG。

[0141] 本文提供包含经修饰的寡核苷酸的化合物,所述经修饰的寡核苷酸由12至30个连接的核苷组成并且具有包含SEQ ID NO:20-401和SEQ ID NO:441-1545的任一核碱基序列的至少8、至少9、至少10、至少11、至少12、至少13、至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19或至少20个连续核碱基的核碱基序列。

[0142] 本文提供包含经修饰的寡核苷酸的化合物,所述经修饰的寡核苷酸由12至30个连接的核苷组成并且包含与SEQ ID NO:2的核碱基1107-1520的等长部分互补的包含至少8、至少9、至少10、至少11、至少12、至少13、至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19或至少20个连续核碱基的核碱基序列。

[0143] 本文提供包含经修的饰寡核苷酸的化合物,所述经修饰的寡核苷酸由12至30个连接的核苷组成并且包含与SEQ ID NO:2的核碱基1111-1200的等长部分互补的包含至少8、至少9、至少10、至少11、至少12、至少13、至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19或至少20个连续核碱基的核碱基序列。

[0144] 本文提供包含经修饰的寡核苷酸的化合物,所述经修饰的寡核苷酸由12至30个连接的核苷组成并且包含与SEQ ID NO:2的核碱基1211-1318的等长部分互补的包含至少8、至少9、至少10、至少11、至少12、至少13、至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19或至少20个连续核碱基的核碱基序列。

[0145] 本文提供包含经修饰的寡核苷酸的化合物,所述经修饰的寡核苷酸由12至30个连接的核苷组成并且包含与SEQ ID NO:2的核碱基1326-1540的等长部分互补的包含至少8、至少9、至少10、至少11、至少12、至少13、至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19或

至少20个连续核碱基的核碱基序列。

[0146] 本文提供包含经修饰的寡核苷酸的化合物，所述经修饰的寡核苷酸由12至30个连接的核苷组成并且包含与SEQ ID NO:2的核碱基1331-1375的等长部分互补的包含至少8、至少9、至少10、至少11、至少12、至少13、至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19或至少20个连续核碱基的核碱基序列。

[0147] 本文提供包含经修饰的寡核苷酸的化合物，所述经修饰的寡核苷酸由12至30个连接的核苷组成并且包含与SEQ ID NO:2的核碱基1368-1391的等长部分互补的包含至少8、至少9、至少10、至少11、至少12、至少13、至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19或至少20个连续核碱基的核碱基序列。

[0148] 本文提供包含经修饰的寡核苷酸的化合物，所述经修饰的寡核苷酸由12至30个连接的核苷组成并且包含与SEQ ID NO:2的核碱基1398-1424的等长部分互补的包含至少8、至少9、至少10、至少11、至少12、至少13、至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19或至少20个连续核碱基的核碱基序列。

[0149] 本文提供包含经修饰的寡核苷酸的化合物，所述经修饰的寡核苷酸由12至30个连接的核苷组成并且包含与SEQ ID NO:2的核碱基1411-1440的等长部分互补的包含至少8、至少9、至少10、至少11、至少12、至少13、至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19或至少20个连续核碱基的核碱基序列。

[0150] 本文提供包含经修饰的寡核苷酸的化合物，所述经修饰的寡核苷酸由12至30个连接的核苷组成并且包含与SEQ ID NO:2的核碱基1429-1481的等长部分互补的包含至少8、至少9、至少10、至少11、至少12、至少13、至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19或至少20个连续核碱基的核碱基序列。

[0151] 本文提供包含经修饰的寡核苷酸的化合物，所述经修饰的寡核苷酸由12至30个连接的核苷组成并且包含与SEQ ID NO:2的核碱基1502-1539的等长部分互补的包含至少8、至少9、至少10、至少11、至少12、至少13、至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19或至少20个连续核碱基的核碱基序列。

[0152] 本文提供包含经修饰的寡核苷酸的化合物，所述经修饰的寡核苷酸由12至30个连接的核苷组成并且包含与SEQ ID NO:2的核碱基1508-1539的等长部分互补的包含至少8、至少9、至少10、至少11、至少12、至少13、至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19或至少20个连续核碱基的核碱基序列。

[0153] 本文提供包含经修饰的寡核苷酸的化合物，所述经修饰的寡核苷酸由12至30个连接的核苷组成并且包含与SEQ ID NO:2的核碱基7860-7906的等长部分互补的包含至少8、至少9、至少10、至少11、至少12、至少13、至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19或至少20个连续核碱基的核碱基序列。

[0154] 本文提供包含经修饰的寡核苷酸的化合物，所述经修饰的寡核苷酸由12至30个连接的核苷组成并且包含与SEQ ID NO:2的核碱基7907-9744的等长部分互补的包含至少8、至少9、至少10、至少11、至少12、至少13、至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19或至少20个连续核碱基的核碱基序列。

[0155] 本文提供包含经修饰的寡核苷酸的化合物，所述经修饰的寡核苷酸由12至30个连接的核苷组成并且包含与SEQ ID NO:2的核碱基7989-8038的等长部分互补的包含至少8、

至少9、至少10、至少11、至少12、至少13、至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19或至少20个连续核碱基的核碱基序列。

[0156] 本文提供包含经修饰的寡核苷酸的化合物，所述经修饰的寡核苷酸由12至30个连接的核苷组成并且包含与SEQ ID NO:2的核碱基8020-8135的等长部分互补的包含至少8、至少9、至少10、至少11、至少12、至少13、至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19或至少20个连续核碱基的核碱基序列。

[0157] 本文提供包含经修饰的寡核苷酸的化合物，所述经修饰的寡核苷酸由12至30个连接的核苷组成并且包含与SEQ ID NO:2的核碱基8136-8161的等长部分互补的包含至少8、至少9、至少10、至少11、至少12、至少13、至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19或至少20个连续核碱基的核碱基序列。

[0158] 本文提供包含经修饰的寡核苷酸的化合物，所述经修饰的寡核苷酸由12至30个连接的核苷组成并且包含与SEQ ID NO:2的核碱基8174-8211的等长部分互补的包含至少8、至少9、至少10、至少11、至少12、至少13、至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19或至少20个连续核碱基的核碱基序列。

[0159] 本文提供包含经修饰的寡核苷酸的化合物，所述经修饰的寡核苷酸由12至30个连接的核苷组成并且包含与SEQ ID NO:2的核碱基8213-8325的等长部分互补的包含至少8、至少9、至少10、至少11、至少12、至少13、至少14、至少15、至少16、至少17、至少18、至少19或至少20个连续核碱基的核碱基序列。

[0160] 在某些实施方案中，经修饰的寡核苷酸的核碱基序列与SEQ IDNO:1至少80％、至少81％、至少82％、至少83％、至少84％、至少85％、至少86％、至少87％、至少88％、至少89％、至少90％、至少91％、至少92％、至少93％、至少94％、至少95％、至少96％、至少97％、至少98％、至少99％或100％互补。

[0161] 在某些实施方案中，经修饰的寡核苷酸是单链经修饰的寡核苷酸。

[0162] 在某些实施方案中，经修饰的寡核苷酸的至少一个核苷间键是经修饰的核苷间键。

[0163] 在某些实施方案中，至少一个经修饰的核苷间键是硫代磷酸酯核苷间键。

[0164] 在某些实施方案中，各经修饰的核苷间键均是硫代磷酸酯核苷间键。

[0165] 在某些实施方案中，至少一个核苷间键是磷酸二酯核苷间键。

[0166] 在某些实施方案中，至少一个核苷间键是硫代磷酸酯键，并且至少一个核苷间键是磷酸二酯键。

[0167] 在某些实施方案中，至少一个核苷包含经修饰的核碱基。

[0168] 在某些实施方案中，经修饰的核碱基是5-甲基胞嘧啶。

[0169] 在某些实施方案中，经修饰的寡核苷酸的至少一个核苷包含经修饰的糖。

[0170] 在某些实施方案中，至少一个经修饰的糖是双环糖。

[0171] 在某些实施方案中，双环糖在糖4'-CH2-N(R)-O-2'桥的2'与4'位置之间包含化学键，其中R独立地是H、C1-C12烷基或保护基。

[0172] 在某些实施方案中，双环糖包含4'-CH2-N(R)-O-2'桥，其中R独立地是H、C1-C12烷基或保护基。

[0173] 在某些实施方案中，至少一个经修饰的糖包含2'-O-甲氧基乙基基团。

[0174] 在某些实施方案中，经修饰的糖包含2'-O(CH2)2-OCH3基团。

[0175] 在某些实施方案中，经修饰的寡核苷酸包含：

[0176] 间隔片段，其由10个连接的脱氧核苷组成；

[0177] 5'翼片段，其由5个连接的核苷组成；以及

[0178] 3'翼片段，其由5个连接的核苷组成；

[0179] 其中间隔片段位于5'翼片段与3'翼片段之间，并且其中各翼片段的各核苷包含经修饰的糖。

[0180] 在某些实施方案中，经修饰的寡核苷酸包含：

[0181] 间隔片段，其由8个连接的脱氧核苷组成；

[0182] 5'翼片段，其由5个连接的核苷组成；以及

[0183] 3'翼片段，其由5个连接的核苷组成；

[0184] 其中间隔片段位于5'翼片段与3'翼片段之间，并且其中各翼片段的各核苷包含经修饰的糖。

[0185] 在某些实施方案中，经修饰的寡核苷酸包含呈以下模式中的任一种的糖修饰：eeekkddddddddkkeee、eekkddddddddkkeee、ekddddddddekekeee、kekeddddddddekeke以及ekekddddddddkekee；其中，

[0186] e＝2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷

[0187] d＝2'-脱氧核苷，并且

[0188] k＝cEt核苷。

[0189] 在某些实施方案中，经修饰的寡核苷酸包含呈以下模式中的任一种的核苷间键：soooossssssssssooss、soooossssssssssooss、soossssssssssooss以及sossssssssssoooss；其中，

[0190] s＝硫代磷酸酯键，并且

[0191] o＝磷酸二酯键。

[0192] 在某些实施方案中，经修饰的寡核苷酸由20个连接的核苷组成。

[0193] 在某些实施方案中，经修饰的寡核苷酸由19个连接的核苷组成。

[0194] 在某些实施方案中，经修饰的寡核苷酸由18个连接的核苷组成。

[0195] 在某些实施方案中，经修饰的寡核苷酸由17个连接的核苷组成。

[0196] 本文提供包含如任何前述权利要求所述的化合物或其盐和至少一种药学上可接受的载体或稀释剂的组合物。

[0197] 本文提供包括向动物施用如任何前述权利要求所述的化合物或组合物的方法。

[0198] 在某些实施方案中，动物是人。

[0199] 在某些实施方案中，施用所述化合物预防、治疗、改善或减缓C9ORF72相关疾病、病症或病状的进展。

[0200] 在某些实施方案中，施用所述化合物预防、治疗、改善或减缓C9ORF72六核苷酸重复扩增相关疾病、病症或病状的进展。

[0201] 在某些实施方案中，疾病、病症或病状是肌萎缩性侧索硬化(ALS)、额颞痴呆(FTD)、皮质基底变性综合征(CBD)、非典型帕金森综合征以及橄榄桥脑小脑变性(OPCD)。

[0202] 在某些实施方案中，所述施用减少细胞核聚集点。

[0203] 在某些实施方案中，所述施用降低C9ORF72相关RAN翻译产物的表达。

[0204] 在某些实施方案中，C9ORF72相关RAN翻译产物是聚(甘氨酸-脯氨酸)、聚(甘氨酸-丙氨酸)以及聚(甘氨酸-精氨酸)中的任一种。

[0205] 本文提供如任何前述权利要求所述的化合物或组合物用于制造用于治疗神经退行性病症的药剂的用途。

[0206] 本文提供选择性抑制C9ORF72病原相关mRNA变体的方法，其通过施用靶向C9ORF72前体mRNA中从外显子1A的起始位点开始至外显子1B的起始位点的区域的反义化合物来进行。

[0207] 反义化合物

[0208] 寡聚化合物包括但不限于寡核苷酸、寡核苷、寡核苷酸类似物、寡核苷酸模拟物、反义化合物、反义寡核苷酸以及siRNA。寡聚化合物可以是对靶核酸“反义”的，意指其能够与靶核酸通过氢键结合进行杂交。

[0209] 在某些实施方案中，反义化合物具有在沿5’至3’方向书写时包含其所靶向的靶核酸的靶片段的反向互补序列的核碱基序列。在某些此类实施方案中，反义寡核苷酸具有在沿5’至3’方向书写时包含其所靶向的靶核酸的靶片段的反向互补序列的核碱基序列。

[0210] 在某些实施方案中，靶向C9ORF72核酸的反义化合物的长度是12至30个亚单位。换言之，此类反义化合物是12至30个连接的亚单位。在某些实施方案中，反义化合物是8至80、12至50、15至30、18至24、19至22或20个连接的亚单位。在某些实施方案中，反义化合物的长度是8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79或80个，或由以上值中的任何两个界定的范围的连接的亚单位。在一些实施方案中，反义化合物是反义寡核苷酸，并且连接的亚单位是核苷。

[0211] 在某些实施方案中，靶向C9ORF72核酸的反义寡核苷酸可以是缩短或截短的。举例来说，单个亚单位可由5’末端(5’截短)，或者由3’末端(3’截短)缺失。缩短或截短的靶向C9ORF72核酸的反义化合物可具有两个由反义化合物的5’末端缺失的亚单位，或者可具有两个由3’末端缺失的亚单位。或者，缺失的核苷可分散在整个反义化合物中，例如在具有一个由5’末端缺失的核苷和由3’末端缺失的核苷的反义化合物中。

[0212] 当单个其他亚单位存在于延长的反义化合物中时，所述其他亚单位可位于反义化合物的5’或3’末端。当存在两个或更多个其他亚单位时，添加的亚单位可彼此相邻，例如在具有添加至反义化合物的5’末端(5’添加)或者3’末端(3’添加)的两个亚单位的反义化合物中。或者，添加的亚单位可分散于整个反义化合物中，例如在具有一个添加至5’末端的亚单位和一个添加至3’末端的亚单位的反义化合物中。

[0213] 有可能增加或减小反义化合物(诸如反义寡核苷酸)的长度，并且/或者引入错配碱基而不会消除活性。举例来说，在Woolf等(Proc.Natl.Acad.Sci.USA 89:7305-7309,1992)中，测试了一系列长度是13-25个核碱基的反义寡核苷酸在卵母细胞注入模型中诱导靶RNA裂解的能力。长度是25个核碱基并且在反义寡核苷酸的末端附近具有8或11个错配碱基的反义寡核苷酸能够引导靶mRNA的特异性裂解，不过程度低于不含错配的反义寡核苷酸。类似地，靶特异性裂解是使用13核碱基反义寡核苷酸来实现，包括具有1或3个错配的那

些。

[0214] Gautschi等(J.Natl.Cancer Inst.93:463-471,2001年3月)证实了与bcl-2 mRNA具有100％互补性并且与bcl-xL mRNA具有3个错配的寡核苷酸降低体外和体内bcl-2和bcl-xL表达的能力。此外,此寡核苷酸在体内展现有效抗肿瘤活性。

[0215] Maher和Dolnick(Nuc.Acid.Res.16:3341-3358,1988)测试了一系列串联的14核碱基反义寡核苷酸,以及包含两个或三个串联反义寡核苷酸的序列的28和42个核碱基的反义寡核苷酸分别阻止在兔网织红细胞分析中人DHFR的翻译的能力。三个14个核碱基的反义寡核苷酸各自单独地能够抑制翻译,不过与28或42个核碱基的反义寡核苷酸相比处于更适中的水平。

[0216] 反义化合物基序

[0217] 在某些实施方案中,靶向C9ORF72核酸的反义化合物具有以多种模式或基序排列的经化学修饰的亚单位,以赋予诸如增强的抑制活性、增加的对靶核酸的结合亲和力或对体内核酸酶降解抗性等反义化合物性质。

[0218] 嵌合反义化合物通常含有至少一个经修饰的区域,从而赋予增加的对核酸酶降解的抗性、增加的细胞吸收、增加的对靶核酸的结合亲和力以及/或者增加的抑制活性。嵌合反义化合物的第二区域可任选充当细胞核酸内切酶RNA酶H的底物,其裂解RNA:DNA双链体的RNA链。

[0219] 具有间隔体基序的反义化合物被视为嵌合反义化合物。在间隔体中,具有多个支持RNA酶H裂解的核苷酸的内部区域定位于具有多个化学上不同于内部区域的核苷的核苷酸的外部区域之间。在具有间隔体基序的反义寡核苷酸的情况下,间隔片段通常充当核酸内切酶裂解的底物,而翼片段包含经修饰的核苷。在某些实施方案中,间隔体的区域按组成各不同区域的糖部分的类型来区分。在一些实施方案中,用于区分间隔体的区域的糖部分的类型包括β-D-核糖核苷、β-D-脱氧核糖核苷、2'-修饰的核苷(此类2'-修饰的核苷可包括2'-MOE和2'-O-CH_3等)以及双环糖修饰的核苷(此类双环糖修饰的核苷可包括具有4'-(CH_2)n-O-2'桥(其中n＝1或n＝2)和4'-CH_2-O-CH_2-2'的那些)。优选地,各不同区域包含均一的糖部分。翼-间隔-翼基序经常被描述为"X-Y-Z",其中"X"表示5'翼区域的长度,"Y"表示间隔区域的长度,并且"Z"表示3翼区域的长度。如本文所用,被描述为"X-Y-Z"的间隔体具有使得间隔片段与5'翼片段和3'翼片段各自直接相邻定位的构型。因此,在5'翼片段与间隔片段或间隔片段与3'翼片段之间不存在间插核苷酸。本文所描述的反义化合物中的任一种均可具有间隔体基序。在一些实施方案中,X和Z相同,在其他实施方案中,它们不同。在一个优选实施方案中,Y在8与15个核苷酸之间。X、Y或Z可以是1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30或更多个核苷酸中的任一者。因此,本文所描述的间隔体包括但不限于例如5-10-5、5-10-4、4-10-4、4-10-3、3-10-3、2-10-2、5-9-5、5-9-4、4-9-5、5-8-5、5-8-4、4-8-5、5-7-5、4-7-5、5-7-4或4-7-4。

[0220] 在某些实施方案中,反义化合物具有"翼体(wingmer)"基序,其具有翼-间隔或间隔-翼形态,即如上文关于间隔体构型所描述的X-Y或Y-Z构型。因此,本文所描述的翼体构型包括但不限于例如5-10、8-4、4-12、12-4、3-14、16-2、18-1、10-3、2-10、1-10、8-2、2-13、5-13、5-8或6-8。

[0221] 在某些实施方案中,靶向C9ORF72核酸的反义化合物具有5-10-5间隔体基序。

[0222] 在某些实施方案中，靶向C9ORF72核酸的反义化合物具有5-8-5间隔体基序。

[0223] 在某些实施方案中，靶向C9ORF72核酸的反义化合物具有呈以下模式中的任一种的糖修饰：eeekkddddddddkkeee、eekkddddddddkkeee、ekddddddddekekeee、kekeddddddddekeke以及ekekddddddddkekee；其中，

[0224] e＝2'-O-甲氧基乙基修饰的核苷

[0225] d＝2'-脱氧核苷，并且

[0226] k＝cEt核苷。

[0227] 在某些实施方案中，靶向C9ORF72核酸的反义化合物具有间隔变窄的基序。在某些实施方案中，靶向C9ORF72核酸的间隔变窄的反义寡核苷酸具有与具有5、4、3、2或1个经化学修饰的核苷的翼片段直接相邻和在其之间定位的具有9、8、7或6个2'-脱氧核苷酸的间隔片段。在某些实施方案中，化学修饰包含双环糖。在某些实施方案中，双环糖包含选自以下的4'至2'桥：4'-$(CH_2)_n$-O-2'桥，其中N是1或2；以及4'-CH_2-O-CH_2-2'。在某些实施方案中，双环糖包含4'-CH(CH_3)-O-2'桥。在某些实施方案中，化学修饰包含非双环2'-修饰的糖部分。在某些实施方案中，非双环2'-修饰的糖部分包含2'-O-甲基乙基基团或2'-O-甲基基团。

[0228] 靶核酸、靶区域以及核苷酸序列

[0229] 编码C9ORF72的核苷酸序列包括但不限于以下各项：GENBANK登录号NM_001256054.1的互补序列(作为SEQ ID NO:1并入本文中)、从核碱基27535000至27565000截短的GENBANK登录号NT_008413.18(作为SEQ ID NO:2并入本文中)、GENBANK登录号BQ068108.1(作为SEQ ID NO:3并入本文中)、GENBANK登录号NM_018325.3(作为SEQ ID NO:4并入本文中)、GENBANK登录号DN993522.1(作为SEQ ID NO:5并入本文中)、GENBANK登录号NM_145005.5(作为SEQ ID NO:6并入本文中)、GENBANK登录号DB079375.1(作为SEQ ID NO:7并入本文中)、GENBANK登录号BU194591.1(作为SEQ ID NO:8并入本文中)、序列标识符4141_014_A(作为SEQ ID NO:9并入本文中)和序列标识符4008_73_A(作为SEQ ID NO:10并入本文中)以及从核苷8522000至8552000截短的GENBANK登录号NW_001101662.1(作为SEQ ID NO:19并入本文中)。

[0230] 应了解，本文所含实例中的各SEQ ID NO中所示的序列与对糖部分、核苷间键或核碱基的任何修饰无关。因此，由SEQ ID NO定义的反义化合物可独立地包含一种或多种对糖部分、核苷间键或核碱基的修饰。通过Isis编号(Isis No)描述的反义化合物指示核碱基序列与基序的组合。

[0231] 在某些实施方案中，靶区域是靶核酸中的结构上确定的区域。举例来说，靶区域可涵盖3'UTR、5'UTR、外显子、内含子、外显子/内含子连接点、编码区域、翻译起始区域、翻译终止区域或其他确定的核酸区域。C9ORF72的结构上确定的区域可通过登录号从诸如NCBI等序列数据库获得并且此类信息以引用的方式并入本文中。在某些实施方案中，靶区域可涵盖从靶区域内的一个靶片段的5'靶位点至同一靶区域内的另一靶片段的3'靶位点的序列。

[0232] 靶向包括确定至少一个与反义化合物杂交从而产生所要效果的靶片段。在某些实施方案中，所要效果是mRNA靶核酸水平降低。在某些实施方案中，所要效果是由靶核酸编码的蛋白质的水平降低或与靶核酸相关的表型变化。

[0233] 靶区域可含有一个或多个靶片段。靶区域内的多个靶片段可重叠。或者，它们可不重叠。在某些实施方案中，靶区域内的靶片段由不超过约300个核苷酸隔开。在某些实施方案中，靶区域内的靶片段由一定数目的核苷酸隔开，其为靶核酸上的约、不超过、不超过约250、200、150、100、90、80、70、60、50、40、30、20或10个核苷酸，或者是前述值中的任何两个所界定的范围。在某些实施方案中，靶区域内的靶片段由靶核酸上的不超过或不超过约5个核苷酸隔开。在某些实施方案中，靶片段是连续的。涵盖由起始核酸为本文所列举的5'靶位点或3'靶位点中的任一者的范围界定的靶区域。

[0234] 适合的靶片段可存在于5'UTR、编码区域、3'UTR、内含子、外显子或外显子/内含子连接点内。含有起始密码子或终止密码子的靶片段也是适合的靶片段。适合的靶片段可具体地说排除某一在结构上确定的区域，诸如起始密码子或终止密码子。

[0235] 确定适合的靶片段可包括比较靶核酸序列与在整个基因组中的其他序列。举例来说，可使用BLAST算法来确定在不同核酸之间具有相似性的区域。此比较可防止选择可以非特异性方式与不是所选靶核酸的序列(即非靶或脱靶序列)杂交的反义化合物序列

[0236] 在靶区域内反义化合物的活性(例如如靶核酸水平降低百分比所定义)可存在变化。在某些实施方案中，C9ORF72 mRNA水平降低指示C9ORF72表达的抑制。C9ORF72蛋白水平降低也指示靶mRNA表达的抑制。在扩增C9ORF72 RNA聚集点存在下的降低指示C9ORF72表达的抑制。另外，表型变化指示C9ORF72表达的抑制。举例来说，改善的运动功能和呼吸可指示C9ORF72表达的抑制。

[0237] 杂交

[0238] 在一些实施方案中，杂交在本文所公开的反义化合物与C9ORF72核酸之间发生。最常见的杂交机制涉及核酸分子的互补核碱基之间的氢键结合(例如沃森-克里克、霍氏或反霍氏氢键结合)。

[0239] 杂交可在不同条件下发生。严格的条件是序列依赖性的并且由所要杂交的核酸分子的性质和组成决定。

[0240] 确定序列是否可与靶核酸特异性杂交的方法是本领域中熟知的。在某些实施方案中，本文提供的反义化合物可与C9ORF72核酸特异性杂交。

[0241] 互补性

[0242] 当反义化合物中足够数目的核碱基可与靶核酸中的对应核碱基通过氢键结合，以使得将产生所要效果(例如诸如C9ORF72核酸等靶核酸的反义抑制)时，反义化合物与靶核酸彼此互补。

[0243] 反义化合物与C9ORF72核酸之间可容许非互补核碱基，前提条件为反义化合物仍然能够与靶核酸特异性杂交。此外，反义化合物可在C9ORF72核酸的一个或多个片段上杂交，使得间插或相邻片段不参与杂交事件(例如环结构、错配或发夹结构)。

[0244] 在某些实施方案中，本文所提供的反义化合物或其指定部分与C9ORF72核酸、其靶区域、靶片段或指定部分是或至少是70％、80％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％互补。反义化合物与靶核酸的互补性百分比可使用常规方法确定。

[0245] 举例来说，反义化合物的20个核碱基中18个与靶区域互补并且因此将特异性杂交的反义化合物将显示90％互补性。在此实例中，其余非互补核碱基可与互补核碱基群集或

分散开并且不需要彼此或与互补核碱基邻接。因此，长度是18个核碱基并且具有侧接与靶核酸完全互补的两个区域的4(四)个非互补核碱基的反义化合物将与靶核酸具有77.8％总互补性并且因此将属于本发明范围内。反义化合物与靶核酸的区域的互补性百分比可常规地使用本领域中已知的BLAST程序(基本局部比对检索工具)和PowerBLAST程序来确定(Altschul等,J.Mol.Biol.,1990,215,403 410;Zhang和Madden,Genome Res.,1997,7,649 656)。同源性百分比、序列同一性百分比或互补性可通过例如Gap程序(Wisconsin序列分析包,Unix的版本8,Genetics Computer Group,University Research Park,Madison Wis.)使用默认设置来确定，其使用Smith和Waterman的算法(Adv.Appl.Math.,1981,2,482 489)。

[0246] 在某些实施方案中，本文所提供的反义化合物或其指定部分与靶核酸或其指定部分完全互补(即100％互补)。举例来说，反义化合物可与C9ORF72核酸或其靶区域或靶片段或靶序列完全互补。如本文所用，“完全互补”意指反义化合物的各核碱基能够与靶核酸的对应核碱基精确碱基配对。举例来说，20个核碱基的反义化合物与400个核碱基长的靶序列完全互补，只要存在靶核酸的与反义化合物完全互补的对应20个核碱基的部分即可。完全互补还可以用于指第一和/或第二核酸的指定部分。举例来说，30个核碱基的反义化合物的20个核碱基的部分可与400个核碱基长的靶序列“完全互补”。如果靶序列具有各核碱基与反义化合物的20个核碱基的部分互补的对应的20个核碱基的部分，那么30个核碱基的寡核苷酸的20个核碱基的部分与靶序列完全互补。同时，整个30个核碱基的反义化合物可能或可能不与靶序列完全互补，这取决于反义化合物的其余10个核碱基是否也与靶序列互补。

[0247] 非互补核碱基的位置可以在反义化合物的5’末端或3’末端。或者，非互补核碱基可位于反义化合物的内部位置。当存在两个或更多个非互补核碱基时，它们可以是连续(即，连接)或非连续的。在一个实施方案中，非互补核碱基位于间隔体反义寡核苷酸的翼片段中。

[0248] 在某些实施方案中，长度是或至多是12、13、14、15、16、17、18、19或20个核碱基的反义化合物相对于诸如C9ORF72核酸等靶核酸或其指定部分包含不超过4、不超过3、不超过2或不超过1个非互补核碱基。

[0249] 在某些实施方案中，长度是或至多是12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30个核碱基的反义化合物相对于诸如C9ORF72核酸等靶核酸或其指定部分包含不超过6、不超过5、不超过4、不超过3、不超过2或不超过1个非互补核碱基。

[0250] 本文所提供的反义化合物还包括与靶核酸的一部分互补的那些。如本文所用，“部分”是指靶核酸的区域或片段内的确定数目的连续(即，连接)核碱基。“部分”还可以指反义化合物的确定数目的连续核碱基。在某些实施方案中，反义化合物与靶片段的至少8个核碱基的部分互补。在某些实施方案中，反义化合物与靶片段的至少9个核碱基的部分互补。在某些实施方案中，反义化合物与靶片段的至少10个核碱基部分互补。在某些实施方案中，反义化合物与靶片段的至少11个核碱基的部分互补。在某些实施方案中，反义化合物与靶片段的至少12个核碱基的部分互补。在某些实施方案中，反义化合物与靶片段的至少13个核碱基的部分互补。在某些实施方案中，反义化合物与靶片段的至少14个核碱基的部分互补。在某些实施方案中，反义化合物与靶片段的至少15个核碱基的部分互补。还涵盖的与靶片段的至少9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20或更多个，或这些值中的任何两个所界定

的范围的核碱基的部分互补的反义化合物。

[0251] 同一性

[0252] 本文所提供的反义化合物还可与特定核苷酸序列、SEQ ID NO或由特定Isis编号表示的化合物或其部分具有确定的同一性百分比。如本文所用，如果反义化合物具有相同核碱基配对能力，那么其与本文所公开的序列同一。举例来说，含有替代公开的DNA序列中的胸腺嘧啶的尿嘧啶的RNA将被认为与所述DNA序列同一，因为尿嘧啶与胸腺嘧啶均与腺嘌呤配对。也涵盖缩短和延长型式的本文所描述的反义化合物以及相对于本文所提供的反义化合物具有非同一碱基的化合物。非同一碱基可彼此相邻或分散于整个反义化合物中。反义化合物的同一性百分比是根据相对于与其比较的序列具有相同碱基配对的碱基数目来计算。

[0253] 在某些实施方案中，反义化合物或其部分与本文所公开的反义化合物或SEQ ID NO或其部分中的一者或多者具有至少70％、75％、80％、85％、90％、95％、96％、97％、98％、99％或100％同一性。

[0254] 在某些实施方案中，将反义化合物的一部分与靶核酸的等长部分相比较。在某些实施方案中，将8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24或25个核碱基的部分与靶核酸的等长部分相比较。

[0255] 在某些实施方案中，将反义寡核苷酸的一部分与靶核酸的等长部分相比较。在某些实施方案中，将8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24或25个核碱基的部分与靶核酸的等长部分相比较。

[0256] 修饰

[0257] 核苷是碱基-糖组合。核苷的核碱基(也称为碱基)部分通常是杂环碱基部分。核苷酸是进一步包括共价连接至核苷的糖部分的磷酸基的核苷。对于那些包括呋喃戊糖基糖的核苷，磷酸基可连接至糖的2’、3’或5’羟基部分。寡核苷酸通过使相邻核苷彼此共价键以形成线性聚合寡核苷酸而形成。在寡核苷酸结构内，磷酸基通常被称为是形成寡核苷酸的核苷间键。

[0258] 对反义化合物的修饰涵盖对核苷间键、糖部分或核碱基的取代或改变。经修饰的反义化合物往往由于诸如增强的细胞吸收、增强的对核酸靶标的亲和力、在核酸酶存在下的增加的稳定性或增加的抑制活性等所需性质而优于天然形式。

[0259] 经化学修饰的核苷还可以用于增加缩短或截短的反义寡核苷酸对其靶核酸的结合亲和力。因此，在具有此类经化学修饰的核苷的更短反义化合物的情况下往往可获得类似结果。

[0260] 经修饰的核苷间键

[0261] RNA和DNA的天然存在的核苷间键是3’至5’磷酸二酯键。因为诸如增强的细胞吸收、增强的对靶核酸的亲和力以及在核酸酶存在下的增加的稳定性等所需性质，与具有天然存在的核苷间键的反义化合物相比，往往选择具有一个或多个经修饰的(即非天然存在的)核苷间键的反义化合物。

[0262] 具有经修饰的核苷间键的寡核苷酸包括保留磷原子的核苷间键以及不具有磷原子的核苷间键。代表性的含磷核苷间键包括但不限于磷酸二酯、磷酸三酯、甲基膦酸酯、磷酰胺脂以及硫代磷酸酯。含磷和非含磷键的制备方法是熟知的。

[0263] 在某些实施方案中，靶向C9ORF72核酸的反义化合物包含一个或多个经修饰的核苷间键。在某些实施方案中，经修饰的核苷间键分散于整个反义化合物中。在某些实施方案中，经修饰的核苷间键是硫代磷酸酯键。在某些实施方案中，反义化合物的各核苷间键是硫代磷酸酯核苷间键。在某些实施方案中，靶向C9ORF72核酸的反义化合物包含至少一个磷酸二酯键和至少一个硫代磷酸酯键。

[0264] 在某些实施方案中，靶向C9ORF72核酸的反义化合物具有呈以下模式中的任一种的核苷间键：soooossssssssssooss、sooossssssssssooss、soossssssssssooss以及sosssssssssoooss；其中，

[0265] s＝硫代磷酸酯键，以及

[0266] o＝磷酸二酯键。

[0267] 经修饰的糖部分

[0268] 反义化合物可任选含有一个或多个糖基团已被修饰的核苷。此类糖修饰的核苷可赋予反义化合物增强的核酸酶稳定性、增加的结合亲和力或另外一些有益的生物学性质。在某些实施方案中，核苷包含经化学修饰的呋喃核糖环部分。经化学修饰的呋喃核糖环的实例包括但不限于添加取代基(包括5'和2'取代基)、桥联非成对环原子以形成双环核酸(BNA)、用S、N(R)或C(R$_1$)(R$_2$)(R、R$_1$以及R$_2$各独立地是H、C$_1$-C$_{12}$烷基或保护基)置换核糖基环氧原子及其组合。经化学修饰的糖的实例包括2'-F-5'-甲基取代的核苷(关于其他公开的5',2'-双取代核苷参见公布于08年8月21日的PCT国际申请WO 2008/101157)或用S置换核糖基环氧原子并且在2'-位置进一步取代(参见公布于2005年6月16日的已公布的美国专利申请US2005-0130923)或者BNA的5'-取代(参见公布于07年11月22日的PCT国际申请WO 2007/134181，其中LNA用例如5'-甲基或5'-乙烯基取代)。

[0269] 具有经修饰的糖部分的核苷的实例包括但不限于包含5'-乙烯基、5'-甲基(R或S)、4'-S、2'-F、2'-OCH$_3$、2'-OCH$_2$CH$_3$、2'-OCH$_2$CH$_2$F以及2'-O(CH$_2$)$_2$OCH$_3$取代基的核苷。2'位置处的取代基还可以选自烯丙基、氨基、叠氮基、硫代、O-烯丙基、O-C$_1$-C$_{10}$烷基、OCF$_3$，OCH$_2$F、O(CH$_2$)$_2$SCH$_3$、O(CH$_2$)$_2$-O-N(R$_m$)(R$_n$)、O-CH$_2$-C(＝O)-N(R$_m$)(R$_n$)和O-CH$_2$-C(＝O)-N(R$_1$)-(CH$_2$)$_2$-N(R$_m$)(R$_n$)，其中各R$_1$、R$_m$以及R$_n$独立地是H或取代或未取代的C$_1$-C$_{10}$烷基。

[0270] 如本文所用，“双环核苷”是指包含双环糖部分的经修饰的核苷。双环核苷的实例包括但不限于在4'与2'核糖基环原子之间包含桥的核苷。在某些实施方案中，本文所提供的反义化合物包括一个或多个包含4'至2'桥的双环核苷。此类4'至2'桥联的双环核苷的实例包括但不限于以下式中的一者：4'-(CH$_2$)-O-2'(LNA)；4'-(CH$_2$)-S-2'；4'-(CH$_2$)$_2$-O-2'(ENA)；4'-CH(CH$_3$)-O-2'和4'-CH(CH$_2$OCH$_3$)-O-2'(和其类似物，参见发表于2008年7月15日的美国专利7,399,845)；4'-C(CH$_3$)(CH$_3$)-O-2'(和其类似物，参见公布于2009年1月8日的已公布的国际申请WO/2009/006478)；4'-CH$_2$-N(OCH$_3$)-2'(和其类似物，参见公布于2008年12月11日的已公布的国际申请WO/2008/150729)；4'-CH$_2$-O-N(CH$_3$)-2'(和其类似物，参见公布于2004年9月2日的已公布的美国专利申请US2004-0171570)；4'-CH$_2$-N(R)-O-2'，其中R是H、C$_1$-C$_{12}$烷基或保护基(参见发表于2008年9月23日的的美国专利7,427,672)；4'-CH$_2$-C(H)(CH$_3$)-2'(参见Chattopadhyaya等，J.Org.Chem.，2009，74，118-134)；以及4'-CH$_2$-C(＝CH$_2$)-2'(和其类似物，参见公布于2008年12月8日的已公布的国际申请WO 2008/154401)。

[0271] 与双环核苷有关的其他报导也可见于已公布的文献中(参见例如：Singh等，

Chem.Commun.,1998,4,455-456;Koshkin等,Tetrahedron,1998,54,3607-3630;Wahlestedt等,Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.,2000,97,5633-5638;Kumar等,Bioorg.Med.Chem.Lett.,1998,8,2219-2222;Singh等,J.Org.Chem.,1998,63,10035-10039;Srivastava等,J.Am.Chem.Soc.,2007,129(26)8362-8379;Elayadi等,Curr.Opinion Invest.Drugs,2001,2,558-561;Braasch等,Chem.Biol.,2001,8,1-7;以及Orum等,Curr.Opinion Mol.Ther.,2001,3,239-243;美国专利号6,268,490;6,525,191;6,670,461;6,770,748;6,794,499;7,034,133;7,053,207;7,399,845;7,547,684;以及7,696,345;美国专利公布号US2008-0039618;US2009-0012281;美国专利序列号60/989,574;61/026,995;61/026,998;61/056,564;61/086,231;61/097,787;以及61/099,844;已公布的PCT国际申请WO1994/014226;WO 2004/106356;WO 2005/021570;WO 2007/134181;WO 2008/150729;WO 2008/154401;以及WO 2009/006478。前述双环核苷各自可被制备成具有一个或多个立体化学糖构型,包括例如α-L-呋喃核糖和β-D-呋喃核糖(参见于1999年3月25日以WO99/14226公布的PCT国际申请PCT/DK98/00393)。

[0272] 在某些实施方案中,BNA核苷的双环糖部分包括但不限于在呋喃戊糖基糖部分的4'与2'位置之间具有至少一个桥的化合物,其中此类桥独立地包含1或2至4个独立地选自以下的键的基团:-[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)$_x$-以及-N(R_a)-;

[0273] 其中:

[0274] x是0、1或2;

[0275] n是1、2、3或4;

[0276] 各R_a和R_b独立地是H、保护基、羟基、C_1-C_{12}烷基、取代的C_1-C_{12}烷基、C_2-C_{12}烯基、取代的C_2-C_{12}烯基、C_2-C_{12}炔基、取代的C_2-C_{12}炔基、C_5-C_{20}芳基、取代的C_5-C_{20}芳基、杂环基团、取代的杂环基团、杂芳基、取代的杂芳基、C_5-C_7脂环族基团、取代的C_5-C_7脂环族基团、卤素、OJ_1、NJ_1J_2、SJ_1、N_3、COOJ_1、酰基(C(=O)-H)、取代的酰基、CN、磺酰基(S(=O)$_2$-J_1)或增效砜(S(=O)-J_1);并且

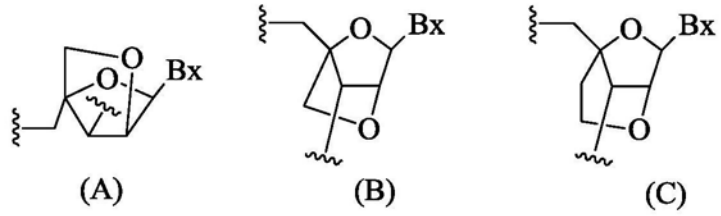
[0277] 各J_1和J_2独立地是H、C_1-C_{12}烷基、取代的C_1-C_{12}烷基、C_2-C_{12}烯基、取代的C_2-C_{12}烯基、C_2-C_{12}炔基、取代的C_2-C_{12}炔基、C_5-C_{20}芳基、取代的C_5-C_{20}芳基、酰基(C(=O)-H)、取代的酰基、杂环基团、取代的杂环基团、C_1-C_{12}氨基烷基、取代的C_1-C_{12}氨基烷基或保护基。

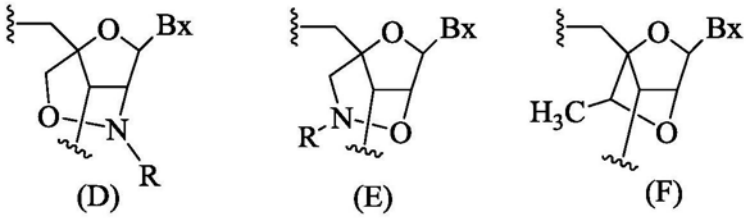
[0278] 在某些实施方案中,双环糖部分的桥是-[C(R_a)(R_b)]$_n$-、-[C(R_a)(R_b)]$_n$-O-、-C(R_aR_b)-N(R)-O-或-C(R_aR_b)-O-N(R)-。在某些实施方案中,桥是4'-CH_2-2'、4'-(CH_2)$_2$-2'、4'-(CH_2)$_3$-2'、4'-CH_2-O-2'、4'-(CH_2)$_2$-O-2'、4'-CH_2-O-N(R)-2'以及4'-CH_2-N(R)-O-2'-,其中各R独立地是H、保护基或C_1-C_{12}烷基。

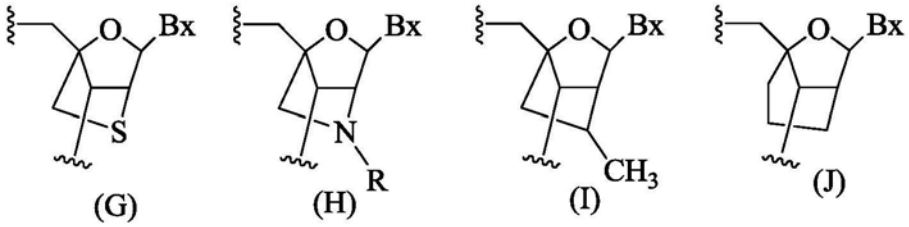
[0279] 在某些实施方案中,双环核苷进一步通过异构构型来定义。举例来说,包含4'-2'亚甲基-氧基桥的核苷可呈α-L构型或呈β-D构型。先前,α-L-亚甲基氧基(4'-CH_2-O-2')BNA已并入显示反义活性的反义寡核苷酸(Frieden等,Nucleic Acids Research,2003,21,6365-6372)。

[0280] 在某些实施方案中,双环核苷包括但不限于如以下所示的(A)α-L-亚甲基氧基(4'-CH_2-O-2')BNA,(B)β-D-亚甲基氧基(4'-CH_2-O-2')BNA,(C)亚乙基氧基(4'-(CH_2)$_2$-O-2')BNA,(D)氨基氧基(4'-CH_2-O-N(R)-2')BNA,(E)氧基氨基(4'-CH_2-N(R)-O-2')BNA,以及

(F)甲基(亚甲基氧基)(4'-CH(CH3)-O-2')BNA,(G)亚甲基-硫代(4'-CH2-S-2')BNA,(H)亚甲基-氨基(4'-CH2-N(R)-2')BNA,(I)甲基碳环(4'-CH2-CH(CH3)-2')BNA,以及(J)亚丙基碳环(4'-(CH2)3-2')BNA。

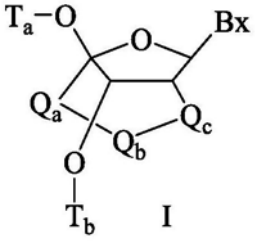
[0281] 



[0282] 

[0283] 其中Bx是碱基部分,并且R独立地是H、保护基或C1-C12烷基。

[0284] 在某些实施方案中,提供具有式I的双环核苷:

[0285] 

[0286] 其中:

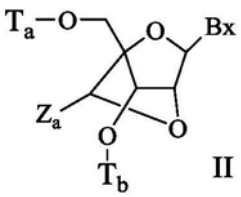
[0287] Bx是杂环碱基部分;

[0288] -Qa-Qb-Qc-是-CH2-N(Rc)-CH2-、-C(=O)-N(Rc)-CH2-、-CH2-O-N(Rc)-、-CH2-N(Rc)-O-或-N(Rc)-O-CH2;

[0289] Rc是C1-C12烷基或氨基保护基;并且

[0290] Ta和Tb各独立地是H、羟基保护基、缀合基团、反应性磷基、磷部分或共价连接至支撑介质。

[0291] 在某些实施方案中,提供具有式II的双环核苷:

[0292] 

[0293] 其中:

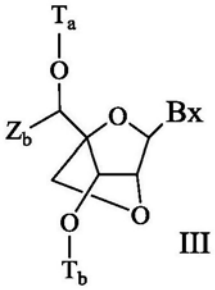
[0294] Bx是杂环碱基部分；

[0295] T_a和T_b各独立地是H、羟基保护基、缀合基团、反应性磷基、磷部分或共价连接至支撑介质。

[0296] Z_a是C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、取代的C_1-C_6烷基、取代的C_2-C_6烯基、取代的C_2-C_6炔基、酰基、取代的酰基、取代的酰胺、硫醇或取代的硫代。

[0297] 在一个实施方案中，取代的基团各自独立地是，用独立地选自以下的取代基单取代或多取代：卤素、氧代、羟基、OJ_c、NJ_cJ_d、SJ_c、N_3、$OC(=X)J_c$以及$NJ_eC(=X)NJ_cJ_d$，其中各J_c、J_d以及J_e独立地是H、C_1-C_6烷基或取代的C_1-C_6烷基并且X是O或NJ_c。

[0298] 在某些实施方案中，提供具有式III的双环核苷：

[0299] 

III

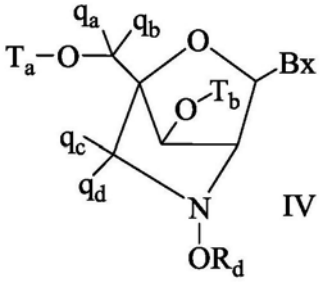
[0300] 其中：

[0301] Bx是杂环碱基部分；

[0302] T_a和T_b各独立地是H、羟基保护基、缀合基团、反应性磷基、磷部分或共价连接至支撑介质。

[0303] Z_b是C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、取代的C_1-C_6烷基、取代的C_2-C_6烯基、取代的C_2-C_6炔基或取代的酰基(C(=O)-)。

[0304] 在某些实施方案中，提供具有式IV的双环核苷：

[0305] 

IV

[0306] 其中：

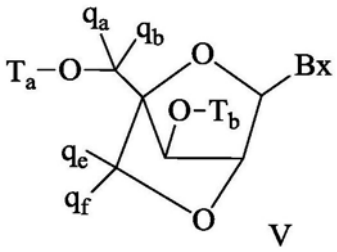
[0307] Bx是杂环碱基部分；

[0308] T_a和T_b各独立地是H、羟基保护基、缀合基团、反应性磷基、磷部分或共价连接至支撑介质。

[0309] R_d是C_1-C_6烷基、取代的C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、取代的C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基或取代的C_2-C_6炔基；

[0310] 各q_a、q_b、q_c以及q_d独立地是H、卤素、C_1-C_6烷基、取代的C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、取代的C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基或取代的C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、取代的C_1-C_6烷氧基、酰基、取代的酰基、C_1-C_6氨基烷基或取代的C_1-C_6氨基烷基；

[0311] 在某些实施方案中，提供具有式V的双环核苷：

[0312] 

[0313] 其中：

[0314] Bx是杂环碱基部分；

[0315] T_a和T_b各独立地是H、羟基保护基、缀合基团、反应性磷基、磷部分或共价连接至支撑介质。

[0316] q_a、q_b、q_e以及q_f各独立地是氢、卤素、C_1-C_{12}烷基、取代的C_1-C_{12}烷基、C_2-C_{12}烯基、取代的C_2-C_{12}烯基、C_2-C_{12}炔基、取代的C_2-C_{12}炔基、C_1-C_{12}烷氧基、取代的C_1-C_{12}烷氧基、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-C(=O)NJ_jJ_k、N(H)C(=NH)NJ_jJ_k、N(H)C(=O)NJ_jJ_k或N(H)C(=S)NJ_jJ_k；

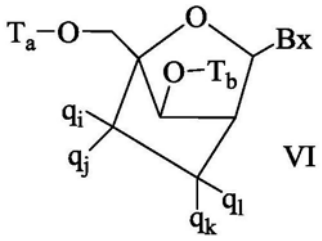
[0317] 或q_e和q_f一起是=C(q_g)(q_h)；

[0318] q_g和q_h各独立地是H、卤素、C_1-C_{12}烷基或取代的C_1-C_{12}烷基。

[0319] 已描述亚甲基氧基(4'-CH_2-O-2')BNA单体腺嘌呤、胞嘧啶、鸟嘌呤、5-甲基-胞嘧啶、胸腺嘧啶以及尿嘧啶的合成和制备以及其寡聚化，以及核酸识别性质(Koshkin等，Tetrahedron,1998,54,3607-3630)。BNA和其制备还描述于WO 98/39352和WO 99/14226中。

[0320] 还已制备亚甲基氧基(4'-CH_2-O-2')BNA和2'-硫代-BNA的类似物(Kumar等，Bioorg.Med.Chem.Lett.,1998,8,2219-2222)。还已描述包含寡脱氧核苷酸双链体作为核酸聚合酶的底物的锁核苷类似物的制备(Wengel等,WO 99/14226)。此外，本领域中已描述2'-氨基-BNA(一种新型构象限制高亲和力寡核苷酸类似物)的合成(Singh等，J.Org.Chem.,1998,63,10035-10039)。此外，已制备2'-氨基-BNA和2'-甲氨基-BNA并且先前已报导其具有互补RNA和DNA链的双链体的热稳定性。

[0321] 在某些实施方案中，提供具有式VI的双环核苷：

[0322] 

[0323] 其中：

[0324] Bx是杂环碱基部分；

[0325] T_a和T_b各独立地是H、羟基保护基、缀合基团、反应性磷基、磷部分或共价连接至支撑介质。

[0326] 各q_i、q_j、q_k以及q_l独立地是H、卤素、C_1-C_{12}烷基、取代的C_1-C_{12}烷基、C_2-C_{12}烯基、取代的C_2-C_{12}烯基、C_2-C_{12}炔基、取代的C_2-C_{12}炔基、C_1-C_{12}烷氧基、取代的C_1-C_{12}烷氧基、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-C(=O)NJ_jJ_k、N(H)C(=NH)NJ_jJ_k、N(H)C(=O)NJ_jJ_k或N(H)C(=S)NJ_jJ_k；并且

[0327] q_i和q_j或q_1和q_k一起是=C(q_g)(q_h)，其中q_g和q_h各独立地是H、卤素、C_1-C_{12}烷基或取代的C_1-C_{12}烷基。

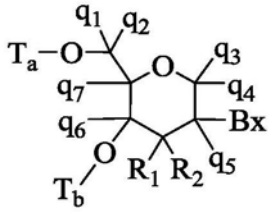
[0328] 已描述一种具有4'-$(CH_2)_3$-2'桥和烯基类似物桥4'-CH=CH-CH_2-2'的碳环双环核苷(Freier等,Nucleic Acids Research,1997,25(22),4429-4443和Albaek等,J.Org.Chem.,2006,71,7731-7740)。还已描述碳环双环核苷的合成和制备以及其寡聚化和生物化学研究(Srivastava等,J.Am.Chem.Soc.,2007,129(26),8362-8379)。

[0329] 如本文所用,"4'-2'双环核苷"或"4'至2'双环核苷"是指包含含有连接糖环的2'碳原子与4'碳原子的连接呋喃糖环的两个碳原子的桥的呋喃糖环的双环核苷。

[0330] 如本文所用,"单环核苷"是指包含不是双环糖部分的经修饰糖部分的核苷。在某些实施方案中,核苷的糖部分或糖部分类似物可在任何位置被修饰或取代。

[0331] 如本文所用,"2'-修饰的糖"意指在2'位置进行修饰的呋喃基糖。在某些实施方案中,此类修饰包括选自以下的取代基:卤化物,包括但不限于取代的和未取代的烷氧基、取代和未取代的硫代烷基、取代和未取代的氨基烷基、取代和未取代的烷基、取代和未取代的烯丙基以及取代和未取代的炔基。在某些实施方案中,2'修饰选自包括但不限于以下的取代基: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以及O$(CH_2)_nON[(CH_2)_nCH_3]_2$,其中n和m是1至约10。其他2'-取代基还可以选自:C_1-C_{12}烷基、取代的烷基、烯基、炔基、烷芳基、芳烷基、O-烷芳基或O-芳烷基、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、杂环烷基、杂环烷芳基、氨基烷基氨基、聚烷基氨基、取代的甲硅烷基、RNA裂解基团、报告基团、嵌入物、用于改善药代动力学性质的基团或用于改善反义化合物的药效动力学性质的基团及具有类似性质的其他取代基。在某些实施方案中,经修饰的核苷包含2'-MOE侧链(Baker等,J.Biol.Chem.,1997,272,11944-12000)。此类2'-MOE取代已描述为与未修饰的核苷和其他经修饰的核苷(诸如2'-O-甲基、O-丙基以及O-氨基丙基)相比具有改善的结合亲和力。具有2'-MOE取代基的寡核苷酸也已显示为对体内使用来说具有有前景的特征的基因表达的反义抑制剂(Martin,Helv.Chim.Acta,1995,78,486-504;Altmann等,Chimia,1996,50,168-176;Altmann等,Biochem.Soc.Trans.,1996,24,630-637;以及Altmann等,Nucleosides Nucleotides,1997,16,917-926)。

[0332] 如本文所用,"经修饰的四氢吡喃核苷"或"经修饰的THP核苷"意指具有正常核苷中的呋喃戊糖基残基的六元四氢吡喃"糖"取代(糖替代物)的核苷。经修饰的THP核苷包括但不限于本领域中称为以下的各者:己糖醇核酸(HNA)、anitol核酸(ANA)、甘露醇核酸(MNA)(参见Leumann,Bioorg.Med.Chem.,2002,10,841-854)、氟HNA(F-HNA)或具有式VII的那些化合物:

[0333] 

VII

[0334] 其中,独立于所述至少一种式VII四氢吡喃核苷类似物中的各者:

[0335] Bx是杂环碱基部分;

[0336] T_a和T_b各独立地是连接四氢吡喃核苷类似物与反义化合物的核苷间键基团，或者T_a和T_b中的一者是连接四氢吡喃核苷类似物与反义化合物的核苷间键基团，而T_a和T_b中的另一者是H、羟基保护基、连接的缀合基团或5'或3'-末端基团；

[0337] q_1、q_2、q_3、q_4、q_5、q_6以及q_7各独立地是H、C_1-C_6烷基、取代的C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、取代的C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基或取代的C_2-C_6炔基；并且R_1和R_2各自选自氢、羟基、卤素、取代或未取代的烷氧基、NJ_1J_2、SJ_1、N_3、OC(=X)J_1、OC(=X)NJ_1J_2、NJ_3C(=X)NJ_1J_2以及CN，其中X是O、S或NJ_1并且各J_1、J_2以及J_3独立地是H或C_1-C_6烷基。

[0338] 在某些实施方案中，提供式VII的经修饰的THP核苷，其中q_1、q_2、q_3、q_4、q_5、q_6以及q_7各是H。在某些实施方案中，q_1、q_2、q_3、q_4、q_5、q_6以及q_7中的至少一者不是H。在某些实施方案中，q_1、q_2、q_3、q_4、q_5、q_6以及q_7中的至少一者是甲基。在某些实施方案中，提供式VII的THP核苷，其中R_1和R_2中的一者是氟代。在某些实施方案中，R_1是氟代而R_2是H；R_1是甲氧基而R_2是H，并且R_1是H而R_2是甲氧基乙氧基。

[0339] 如本文所用，“2'-修饰的”或“2'-取代的”是指包含在2'位置包含不是H或OH的取代基的糖的核苷。2'-修饰的核苷包括但不限于双环核苷，其中连接糖环的两个碳原子的桥连接糖环的2'碳与另一个碳；和具有诸如以下的非桥联2'取代基的核苷：烯丙基、氨基、叠氮基、硫代、O-烯丙基、O-C_1-C_{10}烷基、-OCF_3、O-$(CH_2)_2$-O-CH_3、2'-O$(CH_2)_2SCH_3$、O-$(CH_2)_2$-O-N$(R_m)(R_n)$或O-CH_2-C(=O)-N$(R_m)(R_n)$，其中各R_m和R_n独立地是H或取代的或未取代的C_1-C_{10}烷基。2'-修饰的核苷可进一步包含例如在糖的其他位置和/或在核碱基处的其他修饰。

[0340] 如本文所用，“2'-F”是指包含在2'位置包含氟代基团的糖的核苷。

[0341] 如本文所用，“2'-OMe”或“2'-OCH_3”或“2'-O-甲基”各指包含在糖环的2'位置包含-OCH_3基团的糖的核苷。

[0342] 如本文所用，“MOE”或“2'-MOE”或“2'-$OCH_2CH_2OCH_3$”或“2'-O-甲氧基乙基”各指包含在糖环的2'位置包含-$OCH_2CH_2OCH_3$基团的糖的核苷。

[0343] 如本文所用，“寡核苷酸”是指包含多个键的核苷的化合物。在某些实施方案中，多个核苷中的一者或多者被修饰。在某些实施方案中，寡核苷酸包含一个或多个核糖核苷(RNA)和/或脱氧核糖核苷(DNA)。

[0344] 许多其他二环和三环糖替代物环系统也在本领域中已知可用于修饰核苷以便并入反义化合物(参见例如评述文章：Leumann，Bioorg.Med.Chem.，2002，10，841-854)。

[0345] 此类环系统可经历各种其他取代以增强活性。

[0346] 用于制备经修饰的糖的方法是本领域技术人员熟知的。

[0347] 在具有经修饰的糖部分的核苷酸中，核碱基部分(天然、经修饰或其组合)保持与适当的核酸靶标杂交。

[0348] 在某些实施方案中，反义化合物包含一个或多个具有经修的饰糖部分的核苷。在某些实施方案中，经修饰的糖部分是2'-MOE。在某些实施方案中，2'-MOE修饰的核苷是以间隔体基序形式排列。在某些实施方案中，经修饰的糖部分是具有(4'-CH(CH_3)-O-2')桥联基团的双环核苷。在某些实施方案中，(4'-CH(CH_3)-O-2')修饰的核苷排列于间隔体基序的全部翼中。

[0349] 用于配制药物组合物的组合物和方法

[0350] 反义寡核苷酸可与药学上可接受的活性或惰性物质混合以制备药物组合物或制

剂。用于配制药物组合物的组合物和方法取决于许多准则，包括但不限于施用途径、疾病程度或所要施用的剂量。

[0351] 靶向C9ORF72核酸的反义化合物可通过将反义化合物与适合的药学上可接受的稀释剂或载体组合而用于药物组合物中。药学上可接受的稀释剂包括磷酸盐缓冲盐水(PBS)。PBS是适合用于要肠胃外递送的组合物中的稀释剂。因此，在一个实施方案中，用于本文所描述的方法中的是包含靶向C9ORF72核酸的反义化合物和药学上可接受的稀释剂的药物组合物。在某些实施方案中，药学上可接受的稀释剂是PBS。在某些实施方案中，反义化合物是反义寡核苷酸。

[0352] 包含反义化合物的药物组合物涵盖任何药学上可接受的盐、酯或此类酯的盐，或在向动物(包括人)施用后能够提供(直接或间接)生物活性代谢产物或其残基的任何其它寡核苷酸。因此，举例来说，本公开还涉及反义化合物的药学上可接受的盐、前药、此类前药的药学上可接受的盐以及其他生物等效物。适合的药学上可接受的盐包括但不限于钠盐和钾盐。

[0353] 前药可包括在反义化合物的一个或两个末端并入由体内的内源性核酸酶裂解的其他核苷，以形成活性反义化合物。

[0354] 缀合的反义化合物

[0355] 反义化合物可共价连接至一个或多个增强所得反义寡核苷酸的活性、细胞分布或细胞吸收的部分或缀合物。典型的缀合基团包括胆固醇部分和脂质部分。其他缀合基团包括碳水化合物、磷脂、生物素、吩嗪、叶酸酯基、菲啶、蒽醌、吖啶、荧光素、罗丹明(rhodamine)、香豆素以及染料。

[0356] 反义化合物还可以被修饰以具有一个或多个稳定基团，其通常连接于反义化合物的一端或两端以增强诸如核酸酶稳定性等性质。稳定基团中包括盖结构。这些末端修饰保护具有末端核酸的反义化合物以免发生核酸外切酶降解，并且可帮助在细胞内的递送和/或定位。盖可存在于5'-末端(5'-盖)，或3'-末端(3'-盖)，或可存在于两末端。盖结构是本领域中熟知的并且包括例如反向脱氧脱碱基盖。其他可用于在反义化合物的一个或两个末端封盖以赋予核酸酶稳定性的3'和5'-稳定基团包括公布于2003年1月16日的WO 03/004602中所公开的那些。

[0357] 细胞培养物和反义化合物处理

[0358] 反义化合物对C9ORF72核酸的水平、活性或表达的影响可在体外在多种细胞类型中进行测试。用于此类分析的细胞类型可购自商业供应商(例如American Type Culture Collection,Manassus,VA;Zen-Bio,Inc.,Research Triangle Park,NC;Clonetics Corporation,Walkersville,MD)并且使用可商购获得的试剂(例如Invitrogen Life Technologies,Carlsbad,CA)根据供应商的说明书进行培养。说明性细胞类型包括但不限于HepG2细胞、Hep3B细胞以及原代肝细胞。

[0359] 反义寡核苷酸的体外测试

[0360] 本文描述用于用反义寡核苷酸处理细胞的方法，其可适当地修改以用其他反义化合物进行治疗。

[0361] 一般而言，当在培养物中细胞达到约60-80％汇合时，将细胞用反义寡核苷酸处理。

[0362] 一种常用于将反义寡核苷酸引入所培养的细胞中的试剂包括阳离子型脂质转染试剂LIPOFECTIN(Invitrogen,Carlsbad,CA)。将反义寡核苷酸与LIPOFECTIN混合于OPTI-MEM 1(Invitrogen,Carlsbad,CA)中以达到所需反义寡核苷酸最终浓度和通常每100nM反义寡核苷酸2至12ug/mL范围内的LIPOFECTIN浓度。

[0363] 用于将反义寡核苷酸引入所培养的细胞的另一试剂包括LIPOFECTAMINE(Invitrogen,Carlsbad,CA)。将反义寡核苷酸与LIPOFECTAMINE混合于OPTI-MEM 1减血清培养基(Invitrogen,Carlsbad,CA)中以达到所需反义寡核苷酸的最终浓度和通常每100nM反义寡核苷酸2至12ug/mL范围内的LIPOFECTAMINE浓度。

[0364] 用于将反义寡核苷酸引入培养的细胞的另一技术包括电穿孔。

[0365] 将细胞通过常规方法用反义寡核苷酸加以处理。通常在反义寡核苷酸处理之后16-24小时收获细胞,此时通过本领域中已知和本文所描述的方法测量靶核酸的RNA或蛋白质水平。一般而言,当以多个重复进行处理时,数据表示为以重复处理的平均值。

[0366] 所用反义寡核苷酸浓度在细胞系之间有所不同。用于确定针对特定细胞系的最佳反义寡核苷酸浓度的方法是本领域中熟知的。当用LIPOFECTAMINE转染时,反义寡核苷酸通常按1nM至300nM范围内的浓度加以使用。当使用电穿孔转染时,反义寡核苷酸是按625至20,000nM范围内的较高浓度加以使用。

[0367] RNA分离

[0368] 可对总细胞RNA或聚腺苷酸+mRNA进行RNA分析。RNA分离的方法是本领域中熟知的。RNA是使用本领域中熟知的方法来制备,例如根据制造商建议的方案使用TRIZOL试剂(Invitrogen,Carlsbad,CA)制备。

[0369] 对靶标水平或表达的抑制的分析

[0370] 对C9ORF72核酸的水平或表达的抑制可以本领域中已知的多种方式进行分析。举例来说,靶核酸水平可通过例如RNA印迹分析、竞争性聚合酶链式反应(PCR)或定量实时PCR进行定量。可对总细胞RNA或聚腺苷酸+mRNA进行RNA分析。RNA分离的方法是本领域中熟知的。RNA印迹分析也是本领域中的常规分析。定量实时PCR可便利地使用可获自PE-Applied Biosystems,Foster City,CA的可商购获得的ABI PRISM 7600、7700或7900序列检测系统来实现并且根据制造商的说明书加以使用。

[0371] 靶RNA水平的定量实时PCR分析

[0372] 靶RNA水平的定量可使用ABI PRISM 7600、7700或7900序列检测系统(PE-Applied Biosystems,Foster City,CA)根据制造商的说明书通过定量实时PCR来实现。定量实时PCR的方法是本领域中熟知的。

[0373] 在实时PCR之前,对分离的RNA进行逆转录酶(RT)反应,其产生互补DNA(cDNA),所述互补DNA然后用作实时PCR扩增的底物。RT和实时PCR反应是在同一样本孔中依序进行。RT和实时PCR试剂是获自Invitrogen(Carlsbad,CA)。RT实时-PCR反应通过本领域技术人员熟知的方法来进行。

[0374] 使用表达恒定的基因(诸如亲环素A)的表达水平或通过使用RIBOGREEN(Invitrogen,Inc.Carlsbad,CA)定量总RNA来将通过实时PCR获得的基因(或RNA)靶标量标准化。亲环素A表达通过实时PCR通过多路重复或分开地与靶标同时运行来进行定量。总RNA是使用RIBOGREEN RNA定量试剂(Invetrogen,Inc.Eugene,OR)来定量。通过RIBOGREEN进行

RNA定量的方法教示于Jones,L.J.等(Analytical Biochemistry,1998,265,368-374)中。CYTOFLUOR 4000仪器(PE Applied Biosystems)用于测量RIBOGREEN荧光。

[0375] 将探针和引物设计成与C9ORF72核酸杂交。用于设计实时PCR探针和引物的方法是本领域中熟知的,并且可包括使用诸如PRIMER EXPRESS软件(Applied Biosystems,Foster City,CA)等软件。

[0376] 蛋白质水平的分析

[0377] C9ORF72核酸的反义抑制可通过测量C9ORF72蛋白质水平来评估。C9ORF72的蛋白质水平可以本领域中熟知的多种方式评估或定量,诸如免疫沉淀、蛋白质印迹分析(免疫印迹)、酶联免疫吸附测定(ELISA)、定量蛋白质测定、蛋白质活性测定(例如半胱天冬酶活性测定)、免疫组织化学、免疫细胞化学或荧光激活细胞分选(FACS)。可鉴别针对靶标的抗体可并且获自多种来源,诸如MSRS目录的抗体(Aerie Corporation,Birmingham,MI),或可经由本领域中熟知的常规单克隆或多克隆抗体产生方法来制备。适合用于检测小鼠、大鼠、猴以及人C9ORF72的抗体可商购获得。

[0378] 反义化合物的体内测试

[0379] 在动物中测试反义化合物(例如反义寡核苷酸)以评估其抑制C9ORF72的表达并且产生表型变化(诸如改善的运动功能和呼吸)的能力。在某些实施方案中,运动功能是在动物中通过转棒、握力、爬杆、开阔场性能、平衡木、后爪足印测试来测量。在某些实施方案中,呼吸是在动物中通过全身体积描记器、侵袭性抗性以及顺应性测量来测量。测试可在正常动物中或在实验疾病模型中进行。对于向动物施用,在诸如磷酸盐缓冲盐水(PBS)或人造脑脊髓液(aCSF)等药学上可接受的稀释剂中配制反义寡核苷酸。施用包括肠胃外施用途径,诸如腹膜内、静脉内以及皮下;以及中央施用途径,诸如脑室内或鞘内。反义寡核苷酸剂量和给药频率的计算在本领域技术人员能力范围内,并且取决于诸如施用途径和动物体重等因素。在用反义寡核苷酸处理一段时间之后,从CNS组织或CSF分离RNA并且测量C9ORF72核酸表达的变化。

[0380] 靶向C9ORF72

[0381] 本文所描述的反义寡核苷酸可在RNA加工的任何阶段与C9ORF72核酸杂交。举例来说,本文描述与前体mRNA或成熟mRNA互补的反义寡核苷酸。另外,本文所描述的反义寡核苷酸可与C9ORF72核酸的任何元件杂交。举例来说,本文描述与C9ORF72核酸的外显子、内含子、5'UTR、3'UTR、重复区域、六核苷酸重复扩增、剪接连接点、外显子:外显子剪接连接点、外显子剪接沉默子(ESS)、外显子剪接增强子(ESE)、外显子1a、外显子1b、外显子1c、外显子1d、外显子1e、外显子2、外显子3、外显子4、外显子5、外显子6、外显子7、外显子8、外显子9、外显子10、外显子11、内含子1、内含子2、内含子3、内含子4、内含子5、内含子6、内含子7、内含子8、内含子9或内含子10互补的反义寡核苷酸。

[0382] 在某些实施方案中,本文所描述的反义寡核苷酸与C9ORF72的所有变体杂交。在某些实施方案中,本文所描述的反义寡核苷酸与C9ORF72的某些变体选择性杂交。在某些实施方案中,本文所描述的反义寡核苷酸与含有六核苷酸重复扩增的C9ORF72的变体选择性杂交。在某些实施方案中,本文所描述的反义寡核苷酸与含有六核苷酸重复的前体mRNA变体选择性杂交。在某些实施方案中,含有六核苷酸重复扩增的C9ORF72的前体mRNA变体包括SEQ ID NO:1-3和6-10。在某些实施方案中,此类六核苷酸重复扩增包含GGGGCC、GGGGGG、

GGGGGC或GGGGCG中的任一者的至少24个重复。

[0383] 在某些实施方案中，本文所描述的反义寡核苷酸抑制C9ORF72的所有变体的表达。在某些实施方案中，本文所描述的反义寡核苷酸同样抑制C9ORF72的所有变体的表达。在某些实施方案中，本文所描述的反义寡核苷酸优先抑制C9ORF72的一个或多个变体的表达。在某些实施方案中，本文所描述的反义寡核苷酸优先抑制含有六核苷酸重复扩增的C9ORF72的变体的表达。在某些实施方案中，本文所描述的反义寡核苷酸选择性抑制含有六核苷酸重复的前体mRNA变体的表达。在某些实施方案中，本文所描述的反义寡核苷酸选择性抑制C9ORF72病原相关mRNA变体的表达。在某些实施方案中，含有六核苷酸重复扩增的C9ORF72的前体mRNA变体包括SEQ ID NO:1-3和6-10。在某些实施方案中，此类六核苷酸重复扩增包含GGGGCC、GGGGGG、GGGGGC或GGGGCG中的任一者的至少24个重复。在某些实施方案中，六核苷酸重复扩增形成细胞核聚集点。在某些实施方案中，本文所描述的反义寡核苷酸适用于减少细胞核聚集点。细胞核聚集点可在具有聚集点的细胞的百分比以及每个细胞的聚集点数目的方面减少。

[0384] 某些病原相关变体的选择性抑制

[0385] 在本文的某些实例中，引物探针组RTS3905检测从含有六核苷酸重复的前体mRNA变体加工的mRNA变体(例如NM_001256054.1)。mRNA变体从含有六核苷酸重复的前体mRNA变体(即“C9ORF72病原相关mRNA变体”)加工。当在从外显子1A的起始位点至外显子1B的起始位点，例如基因组序列(SEQ ID NO:2，从核苷27535000至27565000截短的GENBANK登录号NT_008413.18的互补序列)的核苷酸1107至1520的区域中开始前体mRNA的转录时，前体mRNA含有六核苷酸重复。寡核苷酸被设计成在此区域中选择性靶向含有六核苷酸重复的前体mRNA变体。RTS3905测量含有六核苷酸重复的前体mRNA变体的mRNA产物(即C9ORF72病原相关mRNA变体)，并且因此测量含有六核苷酸重复的前体mRNA变体的减少。

[0386] C9ORF72特征

[0387] 本文所描述的反义寡核苷酸可在C9ORF72基因的任何元件内在任何加工状态与任何C9ORF72变体杂交。举例来说，本文所描述的反义寡核苷酸可与外显子、内含子、5’UTR、3’UTR、重复区域、六核苷酸重复扩增、剪接连接点、外显子:外显子剪接连接点、外显子剪接沉默子(ESS)、外显子剪接增强子(ESE)、外显子1a、外显子1b、外显子1c、外显子1d、外显子1e、外显子2、外显子3、外显子4、外显子5、外显子6、外显子7、外显子8、外显子9、外显子10、外显子11、内含子1、内含子2、内含子3、内含子4、内含子5、内含子6、内含子7、内含子8、内含子9或内含子10杂交。举例来说，反义寡核苷酸可靶向以下在表1-5中关于以下所描述的各种C9ORF72变体表征的外显子中的任一者。本文所描述的反义寡核苷酸还可以靶向以下未表征的变体并且此类变体在GENBANK进行表征。此外，本文所描述的反义寡核苷酸还可以靶向不是外显子的元件并且此类元件在GENBANK中进行表征。

[0388] 表1

[0389] NM_001256054.1(SEQ ID NO:1)的功能片段

[0390]

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

[0391] 表2

[0392] NM_018325.3(SEQ ID NO:4)的功能片段

[0393]

外显子编号	mRNA 起始位点	mRNA 终止位点	关于 SEQ ID NO: 2 的起始位点	关于 SEQ ID NO: 2 的终止位点
外显子 1B	1	63	1510	1572
外显子 2	64	551	7839	8326
外显子 3	552	611	9413	9472
外显子 4	612	707	12527	12622
外显子 5	708	772	13354	13418
外显子 6	773	845	14704	14776
外显子 7	846	962	16396	16512
外显子 8	963	1198	18207	18442
外显子 9	1199	1256	24296	24353
外显子 10	1257	1366	26337	26446
外显子 11	1367	3244	26581	28458

[0394] 表3

[0395] NM_145005.5(SEQ ID NO:6)的功能片段

[0396]

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

[0397] 表4

[0398] DB079375.1(SEQ ID NO:7)的功能片段

[0399]

外显子编号	mRNA 起始位点	mRNA 终止位点	关于 SEQ ID NO: 2 的起始位点	关于 SEQ ID NO: 2 的终止位点
外显子 1E	1	35	1135	1169
外显子 2	36	524	7839	8326
外显子 3 (在全外显子结束之前 EST 结束)	525	562	9413	9450

[0400] 表5

[0401] BU194591.1(SEQ ID NO:8)的功能片段

[0402]

外显子编号	mRNA 起始位点	mRNA 终止位点	关于 SEQ ID NO: 2 的起始位点	关于 SEQ ID NO: 2 的终止位点
外显子 1D	1	36	1241	1279
外显子 2	37	524	7839	8326
外显子 3	525	584	9413	9472
外显子 4	585	680	12527	12622
外显子 5B (外显子 5 进入内含子 5)	681	798	13354	13465

[0403] 某些适应症

[0404] 在某些实施方案中，本文提供治疗个体的方法，其包括施用本文所描述的一种或多种药物组合物。在某些实施方案中，个体患有神经退行性疾病。在某些实施方案中，个体处于发展神经退行性疾病(包括但不限于ALS或FTD)的危险之中。在某些实施方案中，个体已被鉴定为患有C9ORF72相关疾病。在某些实施方案中，个体已被鉴定为患有C9ORF72六核苷酸重复扩增相关疾病。在某些实施方案中，本文提供用于预防性降低个体中的C9ORF72表达的方法。某些实施方案包括通过向个体施用治疗有效量的靶向C9ORF72核酸的反义化合物来治疗有需要的个体。

[0405] 在一个实施方案中，施用治疗有效量的靶向C9ORF72核酸的反义化合物伴随监测个体中的C9ORF72水平，以确定个体对施用反义化合物的反应。个体对施用反义化合物的反应可由医师用于确定治疗性干预的量和持续时间。

[0406] 在某些实施方案中，施用靶向C9ORF72核酸的反义化合物引起C9ORF72表达降低至少15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95或99％，或这些值中的任何两个所界定的范围。在某些实施方案中，施用靶向C9ORF72核酸的反义化合物在动物中产生改善的运动功能和呼吸。在某些实施方案中，施用C9ORF72反义化合物使运动功能和呼吸改善至少15、20、25、30、35、40、45、50，55、60、65、70、75、80、85、90，95或99％，或这些值中的任何两个所界定的范围。

[0407] 在某些实施方案中，包含靶向C9ORF72的反义化合物的药物组合物用于制备用于

治疗罹患包括ALS和FTD的神经退行性疾病或易受所述疾病影响的患者的药剂。

[0408] 某些组合治疗

[0409] 在某些实施方案中，本文所描述的一种或多种药物组合物与一种或多种其他药剂共施用。在某些实施方案中，此类一种或多种其他药剂被设计成治疗与本文所描述的一种或多种药物组合物所治疗的疾病、病症或病状相同的疾病、病症或病状。在某些实施方案中，此类一种或多种其他药剂被设计成治疗与本文所描述的一种或多种药物组合物所治疗的疾病、病症或病状不同的疾病、病症或病状。在某些实施方案中，此类一种或多种其他药剂被设计成治疗本文所描述的一种或多种药物组合物的不需要的副作用。在某些实施方案中，本文所描述的一种或多种药物组合物与用于治疗所述其他药剂的不需要的影响的另一药剂共施用。在某些实施方案中，本文所描述的一种或多种药物组合物与用于产生组合效应的另一药剂共施用。在某些实施方案中，本文所描述的一种或多种药物组合物与用于产生协同效应的另一药剂共施用。

[0410] 在某些实施方案中，本文所描述的一种或多种药物组合物与一种或多种其他药剂同时施用。在某些实施方案中，本文所描述的一种或多种药物组合物与一种或多种其他药剂在不同时间施用。在某些实施方案中，本文所描述的一种或多种药物组合物与一种或多种其他药剂被一起制备成单一制剂。在某些实施方案中，本文所描述的一种或多种药物组合物与一种或多种其他药剂是分开制备。

[0411] 在某些实施方案中，可与本文所描述的药物组合物共施用的药剂包括利鲁唑(Riluzole)(Rilutek)、力奥来素(Lioresal)以及右旋普拉克索(Dexpramipexole)。

[0412] 在某些实施方案中，可与本文所描述的C9ORF72特异性抑制剂共施用的药剂包括但不限于另一C9ORF72抑制剂。在某些实施方案中，共施用的药剂在施用本文所描述的药物组合物之前施用。在某些实施方案中，共施用的药剂是在施用本文所描述的药物组合物之后施用。在某些实施方案中，共施用的药剂是与本文所描述的药物组合物同时施用。在某些实施方案中，共施用的药剂的剂量与如果共施用的药剂单独施用将施用的剂量相同。在某些实施方案中，共施用的药剂的剂量低于如果共施用的药剂单独施用将施用的剂量。在某些实施方案中，共施用的药剂的剂量大于如果共施用的药剂单独施用将施用的剂量。

[0413] 在某些实施方案中，共施用第二化合物增强第一化合物的效果，使得共施用化合物产生大于单独施用第一化合物的效果的效果。在其他实施方案中，共施用产生当化合物单独施用时的效果的相加效果。在某些实施方案中，共施用产生当化合物单独施用时的效果的超相加效果。在某些实施方案中，第一化合物是反义化合物。在某些实施方案中，第二化合物是反义化合物。

[0414] 某些扩增子区域

[0415] 本文所描述的某些反义寡核苷酸可靶向引物探针组的扩增子区域。可使用其他测定来测量这些化合物的效能和功效。

[0416] 某些人治疗剂

[0417] 本文所描述的人C9ORF72反义寡核苷酸正在作为可能的人治疗剂而被评估。正在检验效能、功效以及/或者耐受性的各个参数性。此类参数包括总C9ORF72RNA表达的体外抑制、C9ORF72病原相关RNA变体表达的体外抑制、体外剂量反应(IC50)、在相关组织(例如，脑和/或脊髓)中含有人C9ORF72转基因的转基因的动物中的总或病原RNA和/或蛋白质的体内

抑制、在小鼠中的耐受性、在大鼠中的耐受性以及/或者在灵长类动物中的耐受性。可测量的耐受性标志包括血液和血清化学参数、CSF化学参数、体重和器官重量、整体观察和/或行为测试以及/或者生物化学标记物，诸如GFAP和/或AIF1。可测量短期或长期耐受性。

[0418] 某些热点区域

[0419] 1.SEQ ID NO:2的核碱基1107-1520

[0420] 在某些实施方案中，反义寡核苷酸被设计成靶向SEQ ID NO:2(从核苷27535000至27565000截短的GENBANK登录号NT_008413.18的互补序列)的核碱基1107-1520。在某些实施方案中，核碱基1107-1520是热点区域。在某些实施方案中，核碱基1107-1520由反义寡核苷酸靶向。在某些实施方案中，反义寡核苷酸的长度是17、18或20个核碱基。在某些实施方案中，反义寡核苷酸是间隔体。在某些实施方案中，间隔体是5-10-5 MOE间隔体或5-8-5 MOE间隔体。在某些实施方案中，反义寡核苷酸是17-mer脱氧、MOE以及cEt寡核苷酸。在某些实施方案中，反义寡核苷酸的核苷通过硫代磷酸酯核苷间键连接。在某些实施方案中，反义寡核苷酸的核苷通过磷酸二酯核苷间键连接。在某些实施方案中，反义寡核苷酸的核苷通过硫代磷酸酯和磷酸二酯核苷酸间键连接(例如反义寡核苷酸具有“混合骨架”)。

[0421] 在某些实施方案中，核碱基1107-1520由以下ISIS编号靶向：619042-619333、672581-672714、672735-672865、672885-673015、673035-673165、673185-673315以及673335-673465。

[0422] 在某些实施方案中，核碱基1107-1520由以下SEQ ID NO靶向：21-31、33-50、52、54-134、138-248、251-319、325、744-877以及898-1028。

[0423] 在某些实施方案中，核碱基1107-1520由以下ISIS编号靶向：619042-619333。

[0424] 在某些实施方案中，核碱基1107-1520由以下SEQ ID NO靶向：21-31、33-50、52、54-134、138-248、251-319以及325。

[0425] 在某些实施方案中，靶向核碱基1107-1520的反义寡核苷酸实现至少1％、至少2％、至少3％、至少4％、至少5％、至少6％、至少7％、至少8％、至少9％、至少10％、至少11％、至少12％、至少13％、至少14％、至少15％、至少16％、至少17％、至少18％、至少19％，20％、至少21％、至少22％、至少23％、至少24％、至少25％、至少26％、至少27％、至少28％、至少29％、至少30％、至少31％、至少32％、至少33％、至少34％、至少35％、至少36％、至少37％、至少38％、至少39％、至少40％、至少41％、至少42％、至少43％、至少44％、至少45％、至少46％、至少47％、至少48％、至少49％、至少50％、至少51％、至少52％、至少53％、至少54％、至少55％、至少56％、至少57％、至少58％、至少59％、至少60％、至少61％、至少62％、至少63％、至少64％、至少65％、至少66％、至少67％、至少68％、至少69％、至少70％、至少71％、至少72％、至少73％、至少74％、至少75％、至少76％、至少77％、至少78％、至少79％、至少80％、至少81％、至少82％、至少83％、至少84％、至少85％、至少86％、至少87％、至少88％、至少89％、至少90％、至少91％、至少92％、至少93％、至少94％、至少95％、至少96％、至少97％、至少98％、至少99％或至少100％的体外和/或体内总C9ORF72 mRNA和/或蛋白质水平降低。

[0426] 在某些实施方案中，靶向核碱基1107-1520的反义寡核苷酸实现至少1％、至少2％、至少3％、至少4％、至少5％、至少6％、至少7％、至少8％、至少9％、至少10％、至少11％、至少12％、至少13％、至少14％、至少15％、至少16％、至少17％、至少18％、至少19％，

20%、至少21%、至少22%、至少23%、至少24%、至少25%、至少26%、至少27%、至少28%、至少29%、至少30%、至少31%、至少32%、至少33%、至少34%、至少35%、至少36%、至少37%、至少38%、至少39%、至少40%、至少41%、至少42%、至少43%、至少44%、至少45%、至少46%、至少47%、至少48%、至少49%、至少50%、至少51%、至少52%、至少53%、至少54%、至少55%、至少56%、至少57%、至少58%、至少59%、至少60%、至少61%、至少62%、至少63%、至少64%、至少65%、至少66%、至少67%、至少68%、至少69%、至少70%、至少71%、至少72%、至少73%、至少74%、至少75%、至少76%、至少77%、至少78%、至少79%、至少80%、至少81%、至少82%、至少83%、至少84%、至少85%、至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或至少100%的体外和/或体内C9ORF72病原相关mRNA变体水平降低。

[0427] 2.SEQ ID NO:2的核碱基1111-1200

[0428] 在某些实施方案中,反义寡核苷酸被设计成靶向SEQ ID NO:2(从核苷27535000至27565000截短的GENBANK登录号NT_008413.18的互补序列)的核碱基1111-1200。在某些实施方案中,核碱基1111-1200是热点区域。在某些实施方案中,核碱基1111-1200由反义寡核苷酸靶向。在某些实施方案中,反义寡核苷酸的长度是20个核碱基。在某些实施方案中,反义寡核苷酸是间隔体。在某些实施方案中,间隔体是5-10-5 MOE间隔体。在某些实施方案中,反义寡核苷酸的核苷通过硫代磷酸酯核苷间键连接。在某些实施方案中,反义寡核苷酸的核苷通过磷酸二酯核苷间键连接。在某些实施方案中,反义寡核苷酸的核苷通过硫代磷酸酯和磷酸二酯核苷酸间键连接(例如反义寡核苷酸具有"混合骨架")。

[0429] 在某些实施方案中,核碱基1111-1200由以下ISIS编号靶向:619042-619095。

[0430] 在某些实施方案中,核碱基1111-1200由以下SEQ ID NO靶向:21、26-31、33-50、52、54-60、75、81以及87-96。

[0431] 在某些实施方案中,靶向核碱基1111-1200的反义寡核苷酸实现至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少11%、至少12%、至少13%、至少14%、至少15%、至少16%、至少17%、至少18%、至少19%,20%、至少21%、至少22%、至少23%、至少24%、至少25%、至少26%、至少27%、至少28%、至少29%、至少30%、至少31%、至少32%、至少33%、至少34%、至少35%、至少36%、至少37%、至少38%、至少39%、至少40%、至少41%、至少42%、至少43%、至少44%、至少45%、至少46%、至少47%、至少48%、至少49%、至少50%、至少51%、至少52%、至少53%、至少54%、至少55%、至少56%、至少57%、至少58%、至少59%、至少60%、至少61%、至少62%、至少63%、至少64%、至少65%、至少66%、至少67%、至少68%、至少69%、至少70%、至少71%、至少72%、至少73%、至少74%、至少75%、至少76%、至少77%、至少78%、至少79%、至少80%、至少81%、至少82%、至少83%、至少84%、至少85%、至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或至少100%的体外和/或体内总C9ORF72 mRNA和/或蛋白质水平降低。

[0432] 在某些实施方案中,靶向核碱基1111-1200的反义寡核苷酸实现至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少

11%、至少12%、至少13%、至少14%、至少15%、至少16%、至少17%、至少18%、至少19%，20%、至少21%、至少22%、至少23%、至少24%、至少25%、至少26%、至少27%、至少28%、至少29%、至少30%、至少31%、至少32%、至少33%、至少34%、至少35%、至少36%、至少37%、至少38%、至少39%、至少40%、至少41%、至少42%、至少43%、至少44%、至少45%、至少46%、至少47%、至少48%、至少49%、至少50%、至少51%、至少52%、至少53%、至少54%、至少55%、至少56%、至少57%、至少58%、至少59%、至少60%、至少61%、至少62%、至少63%、至少64%、至少65%、至少66%、至少67%、至少68%、至少69%、至少70%、至少71%、至少72%、至少73%、至少74%、至少75%、至少76%、至少77%、至少78%、至少79%、至少80%、至少81%、至少82%、至少83%、至少84%、至少85%、至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或至少100%的体外和/或体内C9ORF72病原相关mRNA变体水平降低。

[0433] 3.SEQ ID NO:2的核碱基1211-1318

[0434] 在某些实施方案中，反义寡核苷酸被设计成靶向SEQ ID NO:2(从核苷27535000至27565000截短的GENBANK登录号NT_008413.18的互补序列)的核碱基1211-1318。在某些实施方案中，核碱基1211-1318是热点区域。在某些实施方案中，核碱基1211-1318由反义寡核苷酸靶向。在某些实施方案中，反义寡核苷酸的长度是20个核碱基。在某些实施方案中，反义寡核苷酸是间隔体。在某些实施方案中，间隔体是5-10-5 MOE间隔体。在某些实施方案中，反义寡核苷酸的核苷通过硫代磷酸酯核苷间键连接。在某些实施方案中，反义寡核苷酸的核苷通过磷酸二酯核苷间键连接。在某些实施方案中，反义寡核苷酸的核苷通过硫代磷酸酯和磷酸二酯核苷酸间键连接(例如反义寡核苷酸具有“混合骨架”)。

[0435] 在某些实施方案中，核碱基1211-1318由以下ISIS编号靶向：619096-619172。

[0436] 在某些实施方案中，核碱基1211-1318由以下SEQ ID NO靶向：22-25、70-74、76-80、82-86、99-134以及138-159。

[0437] 在某些实施方案中，靶向核碱基1211-1318的反义寡核苷酸实现至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少11%、至少12%、至少13%、至少14%、至少15%、至少16%、至少17%、至少18%、至少19%，20%、至少21%、至少22%、至少23%、至少24%、至少25%、至少26%、至少27%、至少28%、至少29%、至少30%、至少31%、至少32%、至少33%、至少34%、至少35%、至少36%、至少37%、至少38%、至少39%、至少40%、至少41%、至少42%、至少43%、至少44%、至少45%、至少46%、至少47%、至少48%、至少49%、至少50%、至少51%、至少52%、至少53%、至少54%、至少55%、至少56%、至少57%、至少58%、至少59%、至少60%、至少61%、至少62%、至少63%、至少64%、至少65%、至少66%、至少67%、至少68%、至少69%、至少70%、至少71%、至少72%、至少73%、至少74%、至少75%、至少76%、至少77%、至少78%、至少79%、至少80%、至少81%、至少82%、至少83%、至少84%、至少85%、至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或至少100%的体外和/或体内总C9ORF72 mRNA和/或蛋白质水平降低。

[0438] 在某些实施方案中，靶向核碱基1211-1318的反义寡核苷酸实现至少1%、至少

2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少11%、至少12%、至少13%、至少14%、至少15%、至少16%、至少17%、至少18%、至少19%，20%、至少21%、至少22%、至少23%、至少24%、至少25%、至少26%、至少27%、至少28%、至少29%、至少30%、至少31%、至少32%、至少33%、至少34%、至少35%、至少36%、至少37%、至少38%、至少39%、至少40%、至少41%、至少42%、至少43%、至少44%、至少45%、至少46%、至少47%、至少48%、至少49%、至少50%、至少51%、至少52%、至少53%、至少54%、至少55%、至少56%、至少57%、至少58%、至少59%、至少60%、至少61%、至少62%、至少63%、至少64%、至少65%、至少66%、至少67%、至少68%、至少69%、至少70%、至少71%、至少72%、至少73%、至少74%、至少75%、至少76%、至少77%、至少78%、至少79%、至少80%、至少81%、至少82%、至少83%、至少84%、至少85%、至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或至少100%的体外和/或体内C9ORF72病原相关mRNA变体水平降低。

[0439] 4.SEQ ID NO:2的核碱基1326-1540

[0440] 在某些实施方案中，反义寡核苷酸被设计成靶向SEQ ID NO:2(从核苷27535000至27565000截短的GENBANK登录号NT_008413.18的互补序列)的核碱基1326-1540。在某些实施方案中，核碱基1326-1540是热点区域。在某些实施方案中，核碱基1326-1540由反义寡核苷酸靶向。在某些实施方案中，反义寡核苷酸的长度是17、18或20个核碱基。在某些实施方案中，反义寡核苷酸是间隔体。在某些实施方案中，间隔体是5-10-5 MOE间隔体或5-8-5 MOE间隔体。在某些实施方案中，反义寡核苷酸是17-mer脱氧、MOE以及cEt寡核苷酸。在某些实施方案中，反义寡核苷酸的核苷通过硫代磷酸酯核苷间键连接。在某些实施方案中，反义寡核苷酸的核苷通过磷酸二酯核苷间键连接。在某些实施方案中，反义寡核苷酸的核苷通过硫代磷酸酯和磷酸二酯核苷酸间键连接(例如反义寡核苷酸具有“混合骨架”)。

[0441] 在某些实施方案中，核碱基1326-1540由以下ISIS编号靶向：619173-619354和672581-673484。

[0442] 在某些实施方案中，核碱基1326-1540由以下SEQ ID NO靶向：97、98、160-248、251-322、325-343以及744-1047。

[0443] 在某些实施方案中，核碱基1326-1540由以下ISIS编号靶向：619173-619354。

[0444] 在某些实施方案中，核碱基1326-1540由以下SEQ ID NO靶向：97、98、160-248、251-322以及325-343。

[0445] 在某些实施方案中，靶向核碱基1326-1540的反义寡核苷酸实现至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少11%、至少12%、至少13%、至少14%、至少15%、至少16%、至少17%、至少18%、至少19%，20%、至少21%、至少22%、至少23%、至少24%、至少25%、至少26%、至少27%、至少28%、至少29%、至少30%、至少31%、至少32%、至少33%、至少34%、至少35%、至少36%、至少37%、至少38%、至少39%、至少40%、至少41%、至少42%、至少43%、至少44%、至少45%、至少46%、至少47%、至少48%、至少49%、至少50%、至少51%、至少52%、至少53%、至少54%、至少55%、至少56%、至少57%、至少58%、至少59%、至少60%、至少61%、至少62%、至少63%、至少64%、至少65%、至少66%、至少67%、至少68%、至少69%、至少70%、至少

71%、至少72%、至少73%、至少74%、至少75%、至少76%、至少77%、至少78%、至少79%、至少80%、至少81%、至少82%、至少83%、至少84%、至少85%、至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或至少100%的体外和/或体内总C9ORF72 mRNA和/或蛋白质水平降低。

[0446] 在某些实施方案中，靶向核碱基1326-1540的反义寡核苷酸实现至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少11%、至少12%、至少13%、至少14%、至少15%、至少16%、至少17%、至少18%、至少19%，20%、至少21%、至少22%、至少23%、至少24%、至少25%、至少26%、至少27%、至少28%、至少29%、至少30%、至少31%、至少32%、至少33%、至少34%、至少35%、至少36%、至少37%、至少38%、至少39%、至少40%、至少41%、至少42%、至少43%、至少44%、至少45%、至少46%、至少47%、至少48%、至少49%、至少50%、至少51%、至少52%、至少53%、至少54%、至少55%、至少56%、至少57%、至少58%、至少59%、至少60%、至少61%、至少62%、至少63%、至少64%、至少65%、至少66%、至少67%、至少68%、至少69%、至少70%、至少71%、至少72%、至少73%、至少74%、至少75%、至少76%、至少77%、至少78%、至少79%、至少80%、至少81%、至少82%、至少83%、至少84%、至少85%、至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或至少100%的体外和/或体内C9ORF72病原相关mRNA变体水平降低。

[0447] 5.SEQ ID NO:2的核碱基1331-1375

[0448] 在某些实施方案中，反义寡核苷酸被设计成靶向SEQ ID NO:2(从核苷27535000至27565000截短的GENBANK登录号NT_008413.18的互补序列)的核碱基1331-1375。在某些实施方案中，核碱基1331-1375是热点区域。在某些实施方案中，核碱基1331-1375由反义寡核苷酸靶向。在某些实施方案中，反义寡核苷酸的长度是20个核碱基。在某些实施方案中，反义寡核苷酸是间隔体。在某些实施方案中，间隔体是5-10-5 MOE间隔体。在某些实施方案中，反义寡核苷酸的核苷通过硫代磷酸酯核苷间键连接。在某些实施方案中，反义寡核苷酸的核苷通过磷酸二酯核苷间键连接。在某些实施方案中，反义寡核苷酸的核苷通过硫代磷酸酯和磷酸二酯核苷酸间键连接(例如反义寡核苷酸具有“混合骨架”)。在某些实施方案中，反义寡核苷酸包含以下糖修饰模式：soooossssssssssooss。

[0449] 在某些实施方案中，核碱基1331-1375由以下ISIS编号靶向：619178-619203。

[0450] 在某些实施方案中，核碱基1331-1375由以下SEQ ID NO靶向：165-190。

[0451] 在某些实施方案中，靶向核碱基1331-1375的反义寡核苷酸实现至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少11%、至少12%、至少13%、至少14%、至少15%、至少16%、至少17%、至少18%、至少19%，20%、至少21%、至少22%、至少23%、至少24%、至少25%、至少26%、至少27%、至少28%、至少29%、至少30%、至少31%、至少32%、至少33%、至少34%、至少35%、至少36%、至少37%、至少38%、至少39%、至少40%、至少41%、至少42%、至少43%、至少44%、至少45%、至少46%、至少47%、至少48%、至少49%、至少50%、至少51%、至少52%、至少53%、至少54%、至少55%、至少56%、至少57%、至少58%、至少59%、至少60%、至少61%、至少62%、

至少63%、至少64%、至少65%、至少66%、至少67%、至少68%、至少69%、至少70%、至少71%、至少72%、至少73%、至少74%、至少75%、至少76%、至少77%、至少78%、至少79%、至少80%、至少81%、至少82%、至少83%、至少84%、至少85%、至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或至少100%的体外和/或体内C9ORF72病原相关mRNA变体水平降低。

[0452] 6.SEQ ID NO:2的核碱基1368-1391

[0453] 在某些实施方案中,反义寡核苷酸被设计成靶向SEQ ID NO:2(从核苷27535000至27565000截短的GENBANK登录号NT_008413.18的互补序列)的核碱基1368-1391。在某些实施方案中,核碱基1368-1391是热点区域。在某些实施方案中,核碱基1368-1391由反义寡核苷酸靶向。在某些实施方案中,反义寡核苷酸的长度是20个核碱基。在某些实施方案中,反义寡核苷酸是间隔体。在某些实施方案中,间隔体是5-10-5 MOE间隔体。在某些实施方案中,反义寡核苷酸的核苷通过硫代磷酸酯核苷间键连接。在某些实施方案中,反义寡核苷酸的核苷通过磷酸二酯核苷间键连接。在某些实施方案中,反义寡核苷酸的核苷通过硫代磷酸酯和磷酸二酯核苷酸间键连接(例如,反义寡核苷酸具有"混合骨架")。在某些实施方案中,反义寡核苷酸包含以下糖修饰模式:soooossssssssssooss。

[0454] 在某些实施方案中,核碱基1368-1391由以下ISIS编号靶向:619215-619219。

[0455] 在某些实施方案中,核碱基1368-1391由以下SEQ ID NO靶向:202-206。

[0456] 在某些实施方案中,靶向核碱基1368-1391的反义寡核苷酸实现至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少11%、至少12%、至少13%、至少14%、至少15%、至少16%、至少17%、至少18%、至少19%,20%、至少21%、至少22%、至少23%、至少24%、至少25%、至少26%、至少27%、至少28%、至少29%、至少30%、至少31%、至少32%、至少33%、至少34%、至少35%、至少36%、至少37%、至少38%、至少39%、至少40%、至少41%、至少42%、至少43%、至少44%、至少45%、至少46%、至少47%、至少48%、至少49%、至少50%、至少51%、至少52%、至少53%、至少54%、至少55%、至少56%、至少57%、至少58%、至少59%、至少60%、至少61%、至少62%、至少63%、至少64%、至少65%、至少66%、至少67%、至少68%、至少69%、至少70%、至少71%、至少72%、至少73%、至少74%、至少75%、至少76%、至少77%、至少78%、至少79%、至少80%、至少81%、至少82%、至少83%、至少84%、至少85%、至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或至少100%的体外和/或体内C9ORF72病原相关mRNA变体水平降低。

[0457] 7.SEQ ID NO:2的核碱基1398-1424

[0458] 在某些实施方案中,反义寡核苷酸被设计成靶向SEQ ID NO:2(从核苷27535000至27565000截短的GENBANK登录号NT_008413.18的互补序列)的核碱基1398-1424。在某些实施方案中,核碱基1398-1424是热点区域。在某些实施方案中,核碱基1398-1424由反义寡核苷酸靶向。在某些实施方案中,反义寡核苷酸的长度是20个核碱基。在某些实施方案中,反义寡核苷酸是间隔体。在某些实施方案中,间隔体是5-10-5 MOE间隔体。在某些实施方案中,反义寡核苷酸的核苷通过硫代磷酸酯核苷间键连接。在某些实施方案中,反义寡核苷酸

的核苷通过磷酸二酯核苷间键连接。在某些实施方案中，反义寡核苷酸的核苷通过硫代磷酸酯和磷酸二酯核苷酸间键连接(例如，反义寡核苷酸具有“混合骨架”)。在某些实施方案中，反义寡核苷酸包含以下糖修饰模式：soooossssssssssooss。

[0459] 在某些实施方案中，核碱基1398-1424由以下ISIS编号靶向：619245-619252。

[0460] 在某些实施方案中，核碱基1398-1424由以下SEQ ID NO靶向：232-239。

[0461] 在某些实施方案中，靶向核碱基1398-1424的反义寡核苷酸实现至少1％、至少2％、至少3％、至少4％、至少5％、至少6％、至少7％、至少8％、至少9％、至少10％、至少11％、至少12％、至少13％、至少14％、至少15％、至少16％、至少17％、至少18％、至少19％，20％、至少21％、至少22％、至少23％、至少24％、至少25％、至少26％、至少27％、至少28％、至少29％、至少30％、至少31％、至少32％、至少33％、至少34％、至少35％、至少36％、至少37％、至少38％、至少39％、至少40％、至少41％、至少42％、至少43％、至少44％、至少45％、至少46％、至少47％、至少48％、至少49％、至少50％、至少51％、至少52％、至少53％、至少54％、至少55％、至少56％、至少57％、至少58％、至少59％、至少60％、至少61％、至少62％、至少63％、至少64％、至少65％、至少66％、至少67％、至少68％、至少69％、至少70％、至少71％、至少72％、至少73％、至少74％、至少75％、至少76％、至少77％、至少78％、至少79％、至少80％、至少81％、至少82％、至少83％、至少84％、至少85％、至少86％、至少87％、至少88％、至少89％、至少90％、至少91％、至少92％、至少93％、至少94％、至少95％、至少96％、至少97％、至少98％、至少99％或至少100％的体外和/或体内C9ORF72病原相关mRNA变体水平降低。

[0462] 8.SEQ ID NO:2的核碱基1411-1440

[0463] 在某些实施方案中，反义寡核苷酸被设计成靶向SEQ ID NO:2(从核苷27535000至27565000截短的GENBANK登录号NT_008413.18的互补序列)的核碱基1411-1440。在某些实施方案中，核碱基1411-1440是热点区域。在某些实施方案中，核碱基1411-1440由反义寡核苷酸靶向。在某些实施方案中，反义寡核苷酸的长度是20个核碱基。在某些实施方案中，反义寡核苷酸是间隔体。在某些实施方案中，间隔体是5-10-5 MOE间隔体。在某些实施方案中，反义寡核苷酸的核苷通过硫代磷酸酯核苷间键连接。在某些实施方案中，反义寡核苷酸的核苷通过磷酸二酯核苷间键连接。在某些实施方案中，反义寡核苷酸的核苷通过硫代磷酸酯和磷酸二酯核苷酸间键连接(例如，反义寡核苷酸具有“混合骨架”)。在某些实施方案中，反义寡核苷酸包含以下糖修饰模式：soooossssssssssooss。

[0464] 在某些实施方案中，核碱基1411-1440由以下ISIS编号靶向：619258-619268。

[0465] 在某些实施方案中，核碱基1411-1440由以下SEQ ID NO靶向：244-248、251-255以及325。

[0466] 在某些实施方案中，靶向核碱基1411-1440的反义寡核苷酸实现至少1％、至少2％、至少3％、至少4％、至少5％、至少6％、至少7％、至少8％、至少9％、至少10％、至少11％、至少12％、至少13％、至少14％、至少15％、至少16％、至少17％、至少18％、至少19％，20％、至少21％、至少22％、至少23％、至少24％、至少25％、至少26％、至少27％、至少28％、至少29％、至少30％、至少31％、至少32％、至少33％、至少34％、至少35％、至少36％、至少37％、至少38％、至少39％、至少40％、至少41％、至少42％、至少43％、至少44％、至少45％、至少46％、至少47％、至少48％、至少49％、至少50％、至少51％、至少52％、至少53％、至少

54%、至少55%、至少56%、至少57%、至少58%、至少59%、至少60%、至少61%、至少62%、至少63%、至少64%、至少65%、至少66%、至少67%、至少68%、至少69%、至少70%、至少71%、至少72%、至少73%、至少74%、至少75%、至少76%、至少77%、至少78%、至少79%、至少80%、至少81%、至少82%、至少83%、至少84%、至少85%、至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或至少100%的体外和/或体内C9ORF72病原相关mRNA变体水平降低。

[0467] 9.SEQ ID NO:2的核碱基1429-1481

[0468] 在某些实施方案中,反义寡核苷酸被设计成靶向SEQ ID NO:2(从核苷27535000至27565000截短的GENBANK登录号NT_008413.18的互补序列)的核碱基1429-1481。在某些实施方案中,核碱基1429-1481是热点区域。在某些实施方案中,核碱基1429-1481由反义寡核苷酸靶向。在某些实施方案中,反义寡核苷酸的长度是20个核碱基。在某些实施方案中,反义寡核苷酸是间隔体。在某些实施方案中,间隔体是5-10-5 MOE间隔体。在某些实施方案中,反义寡核苷酸的核苷通过硫代磷酸酯核苷间键连接。在某些实施方案中,反义寡核苷酸的核苷通过磷酸二酯核苷间键连接。在某些实施方案中,反义寡核苷酸的核苷通过硫代磷酸酯和磷酸二酯核苷酸间键连接(例如,反义寡核苷酸具有“混合骨架”)。在某些实施方案中,反义寡核苷酸包含以下糖修饰模式:soooossssssssssooss。

[0469] 在某些实施方案中,核碱基1429-1481由以下ISIS编号靶向:619276-619303。

[0470] 在某些实施方案中,核碱基1429-1481由以下SEQ ID NO靶向:98和263-289。

[0471] 在某些实施方案中,靶向核碱基1429-1481的反义寡核苷酸实现至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少11%、至少12%、至少13%、至少14%、至少15%、至少16%、至少17%、至少18%、至少19%,20%、至少21%、至少22%、至少23%、至少24%、至少25%、至少26%、至少27%、至少28%、至少29%、至少30%、至少31%、至少32%、至少33%、至少34%、至少35%、至少36%、至少37%、至少38%、至少39%、至少40%、至少41%、至少42%、至少43%、至少44%、至少45%、至少46%、至少47%、至少48%、至少49%、至少50%、至少51%、至少52%、至少53%、至少54%、至少55%、至少56%、至少57%、至少58%、至少59%、至少60%、至少61%、至少62%、至少63%、至少64%、至少65%、至少66%、至少67%、至少68%、至少69%、至少70%、至少71%、至少72%、至少73%、至少74%、至少75%、至少76%、至少77%、至少78%、至少79%、至少80%、至少81%、至少82%、至少83%、至少84%、至少85%、至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或至少100%的体外和/或体内C9ORF72病原相关mRNA变体水平降低。

[0472] 10.SEQ ID NO:2的核碱基1502-1539

[0473] 在某些实施方案中,反义寡核苷酸被设计成靶向SEQ ID NO:2(从核苷27535000至27565000截短的GENBANK登录号NT_008413.18的互补序列)的核碱基1502-1539。在某些实施方案中,核碱基1502-1539是热点区域。在某些实施方案中,核碱基1502-1539由反义寡核苷酸靶向。在某些实施方案中,反义寡核苷酸的长度是20个核碱基。在某些实施方案中,反义寡核苷酸是间隔体。在某些实施方案中,间隔体是5-10-5 MOE间隔体。在某些实施方案

中，反义寡核苷酸的核苷通过硫代磷酸酯核苷间键连接。在某些实施方案中，反义寡核苷酸的核苷通过磷酸二酯核苷间键连接。在某些实施方案中，反义寡核苷酸的核苷通过硫代磷酸酯和磷酸二酯核苷酸间键连接(例如，反义寡核苷酸具有“混合骨架”)。在某些实施方案中，反义寡核苷酸包含以下糖修饰模式：soooosssssssssssooss。

[0474] 在某些实施方案中，核碱基1502-1539由以下ISIS编号靶向：619335-619353。

[0475] 在某些实施方案中，核碱基1502-1539由以下SEQ ID NO靶向：321、322以及326-342。

[0476] 在某些实施方案中，靶向核碱基1502-1539的反义寡核苷酸实现至少1％、至少2％、至少3％、至少4％、至少5％、至少6％、至少7％、至少8％、至少9％、至少10％、至少11％、至少12％、至少13％、至少14％、至少15％、至少16％、至少17％、至少18％、至少19％，20％、至少21％、至少22％、至少23％、至少24％、至少25％、至少26％、至少27％、至少28％、至少29％、至少30％、至少31％、至少32％、至少33％、至少34％、至少35％、至少36％、至少37％、至少38％、至少39％、至少40％、至少41％、至少42％、至少43％、至少44％、至少45％、至少46％、至少47％、至少48％、至少49％、至少50％、至少51％、至少52％、至少53％、至少54％、至少55％、至少56％、至少57％、至少58％、至少59％、至少60％、至少61％、至少62％、至少63％、至少64％、至少65％、至少66％、至少67％、至少68％、至少69％、至少70％、至少71％、至少72％、至少73％、至少74％、至少75％、至少76％、至少77％、至少78％、至少79％、至少80％、至少81％、至少82％、至少83％、至少84％、至少85％、至少86％、至少87％、至少88％、至少89％、至少90％、至少91％、至少92％、至少93％、至少94％、至少95％、至少96％、至少97％、至少98％、至少99％或至少100％的体外和/或体内C9ORF72病原相关mRNA变体水平降低。

[0477] 11.SEQ ID NO:2的核碱基1508-1539

[0478] 在某些实施方案中，反义寡核苷酸被设计成靶向SEQ ID NO:2(从核苷27535000至27565000截短的GENBANK登录号NT_008413.18的互补序列)的核碱基1508-1539。在某些实施方案中，核碱基1508-1539是热点区域。在某些实施方案中，核碱基1508-1539由反义寡核苷酸靶向。在某些实施方案中，反义寡核苷酸的长度是20个核碱基。在某些实施方案中，反义寡核苷酸是间隔体。在某些实施方案中，间隔体是5-10-5 MOE间隔体。在某些实施方案中，反义寡核苷酸的核苷通过硫代磷酸酯核苷间键连接。在某些实施方案中，反义寡核苷酸的核苷通过磷酸二酯核苷间键连接。在某些实施方案中，反义寡核苷酸的核苷通过硫代磷酸酯和磷酸二酯核苷酸间键连接(例如反义寡核苷酸具有“混合骨架”)。在某些实施方案中，反义寡核苷酸包含以下糖修饰模式：soooosssssssssssooss。

[0479] 在某些实施方案中，核碱基1508-1539由以下ISIS编号靶向：619341-619353。

[0480] 在某些实施方案中，核碱基1508-1539由以下SEQ ID NO靶向：330-342。

[0481] 在某些实施方案中，靶向核碱基1508-1539的反义寡核苷酸实现至少1％、至少2％、至少3％、至少4％、至少5％、至少6％、至少7％、至少8％、至少9％、至少10％、至少11％、至少12％、至少13％、至少14％、至少15％、至少16％、至少17％、至少18％、至少19％，20％、至少21％、至少22％、至少23％、至少24％、至少25％、至少26％、至少27％、至少28％、至少29％、至少30％、至少31％、至少32％、至少33％、至少34％、至少35％、至少36％、至少37％、至少38％、至少39％、至少40％、至少41％、至少42％、至少43％、至少44％、至少45％、

至少46%、至少47%、至少48%、至少49%、至少50%、至少51%、至少52%、至少53%、至少54%、至少55%、至少56%、至少57%、至少58%、至少59%、至少60%、至少61%、至少62%、至少63%、至少64%、至少65%、至少66%、至少67%、至少68%、至少69%、至少70%、至少71%、至少72%、至少73%、至少74%、至少75%、至少76%、至少77%、至少78%、至少79%、至少80%、至少81%、至少82%、至少83%、至少84%、至少85%、至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或至少100%的体外和/或体内C9ORF72病原相关mRNA变体水平降低。

[0482] 12.SEQ ID NO:2的核碱基7860-7906

[0483] 在某些实施方案中,反义寡核苷酸被设计成靶向SEQ ID NO:2(从核苷27535000至27565000截短的GENBANK登录号NT_008413.18的互补序列)的核碱基7860-7906。在某些实施方案中,核碱基7860-7906是热点区域。在某些实施方案中,核碱基7860-7906由反义寡核苷酸靶向。在某些实施方案中,反义寡核苷酸的长度是20个核碱基。在某些实施方案中,反义寡核苷酸是间隔体。在某些实施方案中,间隔体是5-10-5 MOE间隔体。在某些实施方案中,反义寡核苷酸的核苷通过硫代磷酸酯核苷间键连接。在某些实施方案中,反义寡核苷酸的核苷通过磷酸二酯核苷间键连接。在某些实施方案中,反义寡核苷酸的核苷通过硫代磷酸酯和磷酸二酯核苷间键连接(例如,反义寡核苷酸具有"混合骨架")。

[0484] 在某些实施方案中,核碱基7860-7906由以下ISIS编号靶向:655135-655144。

[0485] 在某些实施方案中,核碱基7860-7906由以下SEQ ID NO靶向:445-454。

[0486] 在某些实施方案中,靶向核碱基7860-7906的反义寡核苷酸实现至少60%、至少61%、至少62%、至少63%、至少64%、至少65%、至少66%、至少67%、至少68%、至少69%、至少70%、至少71%、至少72%、至少73%、至少74%、至少75%、至少76%、至少77%、至少78%、至少79%、至少80%、至少81%、至少82%、至少83%、至少84%、至少85%、至少86%、至少87%、至少88%或至少89%的体外和/或体内总C9ORF72 mRNA和/或蛋白质水平降低。

[0487] 13.SEQ ID NO:2的核碱基7907-7944

[0488] 在某些实施方案中,反义寡核苷酸被设计成靶向SEQ ID NO:2(从核苷27535000至27565000截短的GENBANK登录号NT_008413.18的互补序列)的核碱基7907-7944。在某些实施方案中,核碱基7907-7944是热点区域。在某些实施方案中,核碱基7907-7944由反义寡核苷酸靶向。在某些实施方案中,反义寡核苷酸的长度是20个核碱基。在某些实施方案中,反义寡核苷酸是间隔体。在某些实施方案中,间隔体是5-10-5 MOE间隔体。在某些实施方案中,反义寡核苷酸的核苷通过硫代磷酸酯核苷间键连接。在某些实施方案中,反义寡核苷酸的核苷通过磷酸二酯核苷间键连接。在某些实施方案中,反义寡核苷酸的核苷通过硫代磷酸酯和磷酸二酯核苷间键连接(例如,反义寡核苷酸具有"混合骨架")。

[0489] 在某些实施方案中,核碱基7907-7944由以下ISIS编号靶向:655150-655156。

[0490] 在某些实施方案中,核碱基7907-7944由以下SEQ ID NO靶向:460-467。

[0491] 在某些实施方案中,靶向核碱基7907-7944的反义寡核苷酸实现至少52%、至少53%、至少54%、至少55%、至少56%、至少57%、至少58%、至少59%、至少60%、至少61%、至少62%、至少63%、至少64%、至少65%、至少66%、至少67%、至少68%、至少69%、至少70%、至少71%、至少72%、至少73%、至少74%、至少75%、至少76%、至少77%、至少78%、

至少79％、至少80％、至少81％、至少82％、至少83％、至少84％、至少85％、至少86％、至少87％、至少88％、至少89％、至少90％或至少91％的体外和/或体内总C9ORF72 mRNA和/或蛋白质水平降低。

[0492] 14.SEQ ID NO:2的核碱基7989-8038

[0493] 在某些实施方案中，反义寡核苷酸被设计成靶向SEQ ID NO:2(从核苷27535000至27565000截短的GENBANK登录号NT_008413.18的互补序列)的核碱基7989-8038。在某些实施方案中，核碱基7989-8038是热点区域。在某些实施方案中，核碱基7989-8038由反义寡核苷酸靶向。在某些实施方案中，反义寡核苷酸的长度是20个核碱基。在某些实施方案中，反义寡核苷酸是间隔体。在某些实施方案中，间隔体是5-10-5 MOE间隔体。在某些实施方案中，反义寡核苷酸的核苷通过硫代磷酸酯核苷间键连接。在某些实施方案中，反义寡核苷酸的核苷通过磷酸二酯核苷间键连接。在某些实施方案中，反义寡核苷酸的核苷通过硫代磷酸酯和磷酸二酯核苷间键连接(例如，反义寡核苷酸具有“混合骨架”)。

[0494] 在某些实施方案中，核碱基7989-8038由以下ISIS编号靶向：619411、619412、619420、625183、627833以及655173-655180。

[0495] 在某些实施方案中，核碱基7989-8038由以下SEQ ID NO靶向：20、51、53以及484-493。

[0496] 在某些实施方案中，靶向核碱基7989-8038的反义寡核苷酸实现至少21％、至少22％、至少23％、至少24％、至少25％、至少26％、至少27％、至少28％、至少29％、至少30％、至少31％、至少32％、至少33％、至少34％、至少35％、至少36％、至少37％、至少38％、至少39％、至少40％、至少41％、至少42％、至少43％、至少44％、至少45％、至少46％、至少47％、至少48％、至少49％、至少50％、至少51％、至少52％、至少53％、至少54％、至少55％、至少56％、至少57％、至少58％、至少59％、至少60％、至少61％、至少62％、至少63％、至少64％、至少65％、至少66％、至少67％、至少68％、至少69％、至少70％、至少71％、至少72％、至少73％、至少74％、至少75％或至少76％的体外和/或体内总C9ORF72 mRNA和/或蛋白质水平降低。

[0497] 在某些实施方案中，靶向核碱基7989-8038的反义寡核苷酸实现至少86％、至少87％、至少88％、至少89％、至少90％、至少91％、至少92％、至少93％、至少94％、至少95％、至少96％、至少97％、至少98％、至少99％或至少100％的体外和/或体内C9ORF72病原相关mRNA变体水平降低。

[0498] 15.SEQ ID NO:2的核碱基8020-8135

[0499] 在某些实施方案中，反义寡核苷酸被设计成靶向SEQ ID NO:2(从核苷27535000至27565000截短的GENBANK登录号NT_008413.18的互补序列)的核碱基8020-8135。在某些实施方案中，核碱基8020-8135是热点区域。在某些实施方案中，核碱基8020-8135由反义寡核苷酸靶向。在某些实施方案中，反义寡核苷酸的长度是20个核碱基。在某些实施方案中，反义寡核苷酸是间隔体。在某些实施方案中，间隔体是5-10-5 MOE间隔体。在某些实施方案中，反义寡核苷酸的核苷通过硫代磷酸酯核苷间键连接。在某些实施方案中，反义寡核苷酸的核苷通过磷酸二酯核苷间键连接。在某些实施方案中，反义寡核苷酸的核苷通过硫代磷酸酯和磷酸二酯核苷间键连接(例如，反义寡核苷酸具有“混合骨架”)。

[0500] 在某些实施方案中，核碱基8020-8135由以下ISIS编号靶向：619413、619414、

625255、627834、655181-655208。

[0501] 在某些实施方案中，核碱基8020-8135由以下SEQ ID NO靶向：135、136、494-511以及517-528。

[0502] 在某些实施方案中，靶向核碱基8020-8135的反义寡核苷酸实现至少7％、至少8％、至少9％、至少10％、至少11％、至少12％、至少13％、至少14％、至少15％、至少16％、至少17％、至少18％、至少19％、至少20％、至少21％、至少22％、至少23％、至少24％、至少25％、至少26％、至少27％、至少28％、至少29％、至少30％、至少31％、至少32％、至少33％、至少34％、至少35％、至少36％、至少37％、至少38％、至少39％、至少40％、至少41％、至少42％、至少43％、至少44％、至少45％、至少46％、至少47％、至少48％、至少49％、至少50％、至少51％、至少52％、至少53％或至少54％的体外和/或体内总C9ORF72 mRNA和/或蛋白质水平降低。

[0503] 在某些实施方案中，靶向核碱基8020-8135的反义寡核苷酸实现至少61％、至少62％、至少63％、至少64％、至少65％、至少66％、至少67％、至少68％、至少69％、至少70％、至少71％、至少72％、至少73％、至少74％、至少75％、至少75％、至少76％、至少77％、至少78％、至少79％、至少80％、至少81％、至少82％、至少83％、至少84％、至少85％、至少86％、至少87％、至少88％、至少89％、至少90％、至少91％、至少92％、至少93％、至少94％、至少95％、至少96％、至少97％、至少98％、至少99％或至少100％的体外和/或体内C9ORF72病原相关mRNA变体水平降低。

[0504] 16.SEQ ID NO:2的核碱基8136-8161

[0505] 在某些实施方案中，反义寡核苷酸被设计成靶向SEQ ID NO:2(从核苷27535000至27565000截短的GENBANK登录号NT_008413.18的互补序列)的核碱基8136-8161。在某些实施方案中，核碱基8136-8161是热点区域。在某些实施方案中，核碱基8136-8161由反义寡核苷酸靶向。在某些实施方案中，反义寡核苷酸的长度是20个核碱基。在某些实施方案中，反义寡核苷酸是间隔体。在某些实施方案中，间隔体是5-10-5 MOE间隔体。在某些实施方案中，反义寡核苷酸的核苷通过硫代磷酸酯核苷间键连接。在某些实施方案中，反义寡核苷酸的核苷通过磷酸二酯核苷间键连接。在某些实施方案中，反义寡核苷酸的核苷通过硫代磷酸酯和磷酸二酯核苷间键连接(例如，反义寡核苷酸具有“混合骨架”)。

[0506] 在某些实施方案中，核碱基8136-8161由以下ISIS编号靶向：655215-655217。

[0507] 在某些实施方案中，核碱基8136-8161由以下SEQ ID NO靶向：535-537。

[0508] 在某些实施方案中，靶向核碱基8136-8161的反义寡核苷酸实现至少32％、至少33％、至少34％、至少35％、至少36％、至少37％、至少38％、至少39％、至少40％或至少41％的体外和/或体内总C9ORF72 mRNA和/或蛋白质水平降低。

[0509] 在某些实施方案中，靶向核碱基8136-8161的反义寡核苷酸实现至少91％、至少92％、至少93％、至少94％或至少95％的体外和/或体内C9ORF72病原相关mRNA变体水平降低。

[0510] 17.SEQ ID NO:2的核碱基8174-8211

[0511] 在某些实施方案中，反义寡核苷酸被设计成靶向SEQ ID NO:2(从核苷27535000至27565000截短的GENBANK登录号NT_008413.18的互补序列)的核碱基8174-8211。在某些实施方案中，核碱基8174-8211是热点区域。在某些实施方案中，核碱基8174-8211由反义寡核

苷酸靶向。在某些实施方案中，反义寡核苷酸的长度是20个核碱基。在某些实施方案中，反义寡核苷酸是间隔体。在某些实施方案中，间隔体是5-10-5 MOE间隔体。在某些实施方案中，反义寡核苷酸的核苷通过硫代磷酸酯核苷间键连接。在某些实施方案中，反义寡核苷酸的核苷通过磷酸二酯核苷间键连接。在某些实施方案中，反义寡核苷酸的核苷通过硫代磷酸酯和磷酸二酯核苷间键连接(例如，反义寡核苷酸具有“混合骨架”)。

[0512] 在某些实施方案中，核碱基8174-8211由以下ISIS编号靶向：655228-655234。

[0513] 在某些实施方案中，核碱基8174-8211由以下SEQ ID NO靶向：548-554。

[0514] 在某些实施方案中，靶向核碱基8174-8211的反义寡核苷酸实现至少25％、至少26％、至少27％、至少28％、至少29％、至少30％、至少31％、至少32％、至少33％、至少34％、至少35％、至少36％、至少37％、至少38％、至少39％、至少40％、至少41％、至少42％、至少43％、至少44％、至少45％、至少46％、至少47％、至少48％、至少49％、至少50％、至少51％、至少52％、至少53％、至少54％、至少55％、至少56％、至少57％、至少58％、至少59％、至少60％、至少61％、至少62％或至少63％的体外和/或体内总C9ORF72 mRNA和/或蛋白质水平降低。

[0515] 在某些实施方案中，靶向核碱基8174-8211的反义寡核苷酸实现至少88％、至少89％、至少90％、至少91％、至少92％、至少93％、至少94％、至少95％、至少96％、至少97％、至少98％、至少99％或至少100％的体外和/或体内C9ORF72病原相关mRNA变体水平降低。

[0516] 18.SEQ ID NO:2的核碱基8213-8325

[0517] 在某些实施方案中，反义寡核苷酸被设计成靶向SEQ ID NO:2(从核苷27535000至27565000截短的GENBANK登录号NT_008413.18的互补序列)的核碱基8213-8325。在某些实施方案中，核碱基8213-8325是热点区域。在某些实施方案中，核碱基8213-8325由反义寡核苷酸靶向。在某些实施方案中，反义寡核苷酸的长度是20个核碱基。在某些实施方案中，反义寡核苷酸是间隔体。在某些实施方案中，间隔体是5-10-5 MOE间隔体。在某些实施方案中，反义寡核苷酸的核苷通过硫代磷酸酯核苷间键连接。在某些实施方案中，反义寡核苷酸的核苷通过磷酸二酯核苷间键连接。在某些实施方案中，反义寡核苷酸的核苷通过硫代磷酸酯和磷酸二酯核苷间键连接(例如，反义寡核苷酸具有“混合骨架”)。

[0518] 在某些实施方案中，核碱基8213-8325由以下ISIS编号靶向：655235-655270。

[0519] 在某些实施方案中，核碱基8213-8325由以下SEQ ID NO靶向：555-590。

[0520] 在某些实施方案中，靶向核碱基8213-8325的反义寡核苷酸实现至少1％、至少2％、至少3％、至少4％、至少5％、至少6％、至少7％、至少8％、至少9％、至少10％、至少11％、至少12％、至少13％、至少14％、至少15％、至少16％、至少17％、至少18％、至少19％、至少20％、至少21％、至少22％、至少23％、至少24％、至少25％、至少26％、至少27％、至少28％、至少29％、至少30％、至少31％、至少32％、至少33％、至少34％、至少35％、至少36％、至少37％、至少38％、至少39％、至少40％、至少41％、至少42％、至少43％、至少44％、至少45％、至少46％、至少47％、至少48％、至少49％、至少50％或至少51％的体外和/或体内总C9ORF72 mRNA和/或蛋白质水平降低。

[0521] 在某些实施方案中，靶向核碱基8213-8325的反义寡核苷酸实现至少45％、至少46％、至少47％、至少48％、至少49％、至少50％、至少51％、至少52％、至少53％、至少54％、至少55％、至少56％、至少57％、至少58％、至少59％、至少60％、至少61％、至少62％、至少

63%、至少64%、至少65%、至少66%、至少67%、至少68%、至少69%、至少70%、至少71%、至少72%、至少73%、至少74%、至少75%、至少75%、至少76%、至少77%、至少78%、至少79%、至少80%、至少81%、至少82%、至少83%、至少84%、至少85%、至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%或至少98%的体外和/或体内C9ORF72病原相关mRNA变体水平降低。

实施例

[0522] 非限制性公开和通过引用并入

[0523] 虽然已根据某些实施方案将本文所描述的某些化合物、组合物以及方法描述为具有特异性，但以下实施例仅用于说明本文所描述的化合物并且不旨在限制本文所描述的化合物。本申请中所叙述的参考文献各自以全文引用的方式并入本文中。

[0524] 实施例1:MOE间隔体对HepG2细胞中的人C9ORF72 mRNA变体的反义抑制

[0525] 设计靶向C9ORF72核酸的反义寡核苷酸并且测试其在体外对C9ORF72 mRNA的影响。先前在2012年10月15日提交的美国申请号61/714,132中测试的ISIS 576816用作基准寡核苷酸。ISIS 576816是一种在整个结构中具有硫代磷酸酯键的5-10-5 MOE间隔体。将以20,000个细胞/孔的密度培养的HepG2细胞使用电穿孔用4,000nM反义寡核苷酸转染。在约24小时的处理时间之后，从细胞分离RNA并且通过定量实时PCR测量C9ORF72 mRNA水平。使用人引物探针组RTS3905(正向引物序列GGGTCTAGCAAGAGCAGGTG，本文中命名为SEQ ID NO:13;反向引物序列GTCTTGGCAACAGCTGGAGAT，本文中命名为SEQ ID NO:14;探针序列TGATGTCGACTCTTTGCCCACCGC，本文中命名为SEQ ID NO:15，一种TAQ-man引物探针组)。RTS3905检测从含有六核苷酸重复的前体mRNA变体加工的mRNA变体(例如NM_001256054.1)。从含有六核苷酸重复的前体mRNA变体加工的mRNA变体在本文中是“C9ORF72病原相关mRNA变体”。当在从外显子1A的起始位点至外显子1B的起始位点的区域(通常是基因组序列(SEQ ID NO:2，从核苷27535000至27565000截短的GENBANK登录号NT_008413.18的互补序列)的核苷酸1107至1520)中开始前体mRNA的转录时，前体mRNA含有六核苷酸重复。因此，寡核苷酸被设计成在此区域中选择性靶向含有六核苷酸重复的前体mRNA变体。RTS3905测量含有六核苷酸重复的前体mRNA变体的mRNA产物(即C9ORF72病原相关mRNA变体)，并且因此测量含有六核苷酸重复的前体mRNA变体的减少。将C9ORF72病原相关mRNA变体的水平标准化为如通过RIBOGREEN®所测量的细胞的总RNA含量。结果表示为相对于未处理的对照细胞的C9ORF72抑制百分比。用星号(*)标记的寡核苷酸靶向引物探针组的扩增子区域。可使用其他分析来测量这些寡核苷酸的效能和功效。

[0526] 下表中的嵌合反义寡核苷酸被设计成5-10-5 MOE间隔体。间隔体的长度是20个核苷，其中中央间隔片段包含十个2’-脱氧核苷并且侧接5’末端与3’末端上各自包含五个核苷的翼片段。5’翼片段中的各核苷和3’翼片段中的各核苷包含2’-MOE基团。整个寡核苷酸中的所有胞嘧啶残基均是5-甲基胞嘧啶。间隔体的核苷间键是混合的硫代磷酸酯和磷酸二酯键。各间隔体的核苷间键提供于键列中，其中‘o’指示磷酸二酯键而‘s’指示硫代磷酸酯键。

[0527] “起始位点”指示在人基因序列中间隔体所靶向的最5’核苷。“终止位点”指示在人基因序列中间隔体所靶向的最3’核苷。下表中所列的各反义寡核苷酸靶向本文中命名为

SEQ ID NO:1(GENBANK登录号NM_001256054.1)的人C9ORF72 mRNA序列,或本文中命名为SEQ ID NO:2(从核苷27535000至27565000截短的GENBANK登录号NT_008413.18的互补序列)的人C9ORF72基因组序列,或两者。'n/a'表明反义寡核苷酸不靶向所述特定基因序列。

[0528] 表6

[0529] 靶向SEQ ID NO:1和2的反义寡核苷酸与PBS对照相比对C9ORF72病原相关mRNA变体的抑制百分比

[0530]

ISIS NO	SEQ ID NO: 1起始位点	SEQ ID NO: 2起始位点	序列	键	抑制%	SEQ ID NO
576816	310	7990	GCCTTACTCTAGGACCAAGA	sssssssssssssssss	40	20
619060	10	1146	CTTTCCTAGCGGGACACCGT	soooossssssssssooss	34	21
619111	100	1236	AAAAGAGAAGCAACCGGGCA	soooossssssssssooss	34	22
619112	101	1237	CAAAAGAGAAGCAACCGGGC	soooossssssssssooss	38	23
619113	102	1238	CCAAAAGAGAAGCAACCGGG	soooossssssssssooss	44	24
619114	103	1239	CCCAAAAGAGAAGCAACCGG	soooossssssssssooss	100	25
619061	11	1147	TCTTTCCTAGCGGGACACCG	soooossssssssssooss	100	26
619062	12	1148	CTCTTTCCTAGCGGGACACC	soooossssssssssooss	20	27
619063	13	1149	TCTCTTTCCTAGCGGGACAC	soooossssssssssooss	14	28
619064	14	1150	CTCTCTTTCCTAGCGGGACA	soooossssssssssooss	9	29
619065	15	1151	CCTCTCTTTCCTAGCGGGAC	soooossssssssssooss	12	30
619066	16	1152	ACCTCTCTTTCCTAGCGGGA	soooossssssssssooss	0	31
619410*	160	7840	ATCCAAATGCTCCGGAGATA	soooossssssssssooss	96	32
619067	17	1153	CACCTCTCTTTCCTAGCGGG	soooossssssssssooss	0	33
619068	18	1154	GCACCTCTCTTTCCTAGCGG	soooossssssssssooss	24	34
619069	19	1155	CGCACCTCTCTTTCCTAGCG	soooossssssssssooss	39	35
619052	2	1138	GCGGGACACCGTAGGTTACG	soooossssssssssooss	30	36
619070	20	1156	ACGCACCTCTCTTTCCTAGC	soooossssssssssooss	14	37
619071	21	1157	GACGCACCTCTCTTTCCTAG	soooossssssssssooss	7	38
619072	22	1158	TGACGCACCTCTCTTTCCTA	soooossssssssssooss	50	39
619073	23	1159	TTGACGCACCTCTCTTTCCT	soooossssssssssooss	0	40
619074	24	1160	TTTGACGCACCTCTCTTTCC	soooossssssssssooss	55	41
619075	25	1161	GTTTGACGCACCTCTCTTTC	soooossssssssssooss	12	42
619076	26	1162	TGTTTGACGCACCTCTCTTT	soooossssssssssooss	65	43
619077	27	1163	CTGTTTGACGCACCTCTCTT	soooossssssssssooss	28	44
619078	28	1164	GCTGTTTGACGCACCTCTCT	soooossssssssssooss	18	45
619079	29	1165	CGCTGTTTGACGCACCTCTC	soooossssssssssooss	14	46
619053	3	1139	AGCGGGACACCGTAGGTTAC	soooossssssssssooss	23	47
619080	30	1166	TCGCTGTTTGACGCACCTCT	soooossssssssssooss	100	48
619081	31	1167	GTCGCTGTTTGACGCACCTC	soooossssssssssooss	23	49
619082	32	1168	TGTCGCTGTTTGACGCACCT	soooossssssssssooss	0	50
619411	324	8004	TGGAGCCCAAATGTGCCTTA	soooossssssssssooss	99	51
619083	33	1169	TTGTCGCTGTTTGACGCACC	soooossssssssssooss	36	52
619412	332	8012	TCTGTCTTTGGAGCCCAAAT	soooossssssssssooss	100	53
619084	34	1170	CTTGTCGCTGTTTGACGCAC	soooossssssssssooss	28	54
619085	35	1171	ACTTGTCGCTGTTTGACGCA	soooossssssssssooss	55	55
619086	36	1172	AACTTGTCGCTGTTTGACGC	soooossssssssssooss	29	56
619087	37	1173	GAACTTGTCGCTGTTTGACG	soooossssssssssooss	21	57
619088	38	1174	GGAACTTGTCGCTGTTTGAC	soooossssssssssooss	100	58

[0531]

619089	39	1175	CGGAACTTGTCGCTGTTTGA	soooossssssssssooss	67	59
619054	4	1140	TAGCGGGACACCGTAGGTTA	soooossssssssssooss	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	n/a	1111	GTTTTCTATGTGCGATGACG	soooossssssssssooss	6	87
619043	n/a	1112	TGTTTTCTATGTGCGATGAC	soooossssssssssooss	45	88
619044	n/a	1113	CTGTTTTCTATGTGCGATGA	soooossssssssssooss	23	89
619045	n/a	1114	TCTGTTTTCTATGTGCGATG	soooossssssssssooss	10	90
619046	n/a	1115	GTCTGTTTTCTATGTGCGAT	soooossssssssssooss	11	91
619047	n/a	1116	TGTCTGTTTTCTATGTGCGA	soooossssssssssooss	28	92
619048	n/a	1117	CTGTCTGTTTTCTATGTGCG	soooossssssssssooss	34	93
619049	n/a	1118	TCTGTCTGTTTTCTATGTGC	soooossssssssssooss	72	94
619050	n/a	1119	GTCTGTCTGTTTTCTATGTG	soooossssssssssooss	37	95
619051	n/a	1120	CGTCTGTCTGTTTTCTATGT	soooossssssssssooss	1	96
619253	n/a	1406	TACAGGCTGCGGTTGTTTCC	soooossssssssssooss	100	97
619293	n/a	1446	CCCGGCCCCTAGCGCGCGAC	soooossssssssssooss	98	98

[0532] 实施例2:MOE间隔体对HepG2细胞中的人C9ORF72 mRNA变体的反义抑制

[0533] 设计其他靶向C9ORF72核酸的反义寡核苷酸并且测试其在体外对C9ORF72 mRNA的影响。先前在2012年10月15日提交的美国申请号61/714,132中测试的ISIS 576816用作基准寡核苷酸。在具有类似培养条件的一系列实验中测试反义寡核苷酸。各实验的结果提供于以下所示的单独的表格中。将以20,000个细胞/孔的密度培养的HepG2细胞使用电穿孔用

1,000nM反义寡核苷酸转染。在约24小时的处理时间之后,从细胞分离RNA并且通过定量实时PCR测量C9ORF72 mRNA水平。人引物探针组RTS3905用于测量作为含有六核苷酸重复的前体mRNA的产物的C9ORF72病原相关mRNA变体。将C9ORF72病原相关mRNA变体的水平标准化为如通过RIBOGREEN®所测量的细胞的总RNA含量。结果表示为相对于未处理的对照细胞的C9ORF72抑制百分比。用星号(*)标记的寡核苷酸靶向引物探针组的区域。可使用其他测定来测量这些寡核苷酸的效能和功效。'n.d.'表明在对于所述特定寡核苷酸的测定中存在无信号读数。

[0534] 下表中的嵌合反义寡核苷酸被设计成5-10-5 MOE间隔体。间隔体的长度是20个核苷,其中中央间隔片段包含十个2'-脱氧核苷并且侧接5'末端与3'末端上各自包含五个核苷的翼片段。5'翼片段中的各核苷和3'翼片段中的各核苷包含2'-MOE基团。整个寡核苷酸中的所有胞嘧啶残基均是5-甲基胞嘧啶。间隔体的核苷间键是混合的硫代磷酸酯和磷酸二酯键。各间隔体的核苷间键提供于键列中,其中'o'指示磷酸二酯键而's'指示硫代磷酸酯键。

[0535] "起始位点"指示在人基因序列中间隔体所靶向的最5'核苷。"终止位点"指示在人基因序列中间隔体所靶向的最3'核苷。下表的间隔体也靶向本文中命名为SEQ ID NO:1(GENBANK登录号NM_001256054.1)的人C9ORF72 mRNA序列,或本文中命名为SEQ ID NO:2(从核苷27535000至27565000截短的GENBANK登录号NT_008413.18的互补序列)的人C9ORF72基因组序列,或两者。表10的间隔体中的一些靶向GENBANK登录号NM_145005.5(作为SEQ ID NO:3并入本文中)、GENBANK登录号DB079375.1(作为SEQ ID NO:4并入本文中)或GENBANK登录号BU194591.1(作为SEQ ID NO:5并入本文中)。'n/a'表明反义寡核苷酸不靶向所述特定基因序列。

[0536] 表7

[0537] 靶向SEQ ID NO:1和2的反义寡核苷酸与PBS对照相比对C9ORF72病原相关mRNA变体的抑制百分比

[0538]

ISIS NO	SEQ ID NO: 1 起始位点	SEQ ID NO: 2 起始位点	序列	键	抑制 %	SEQ ID NO
576816	310	7990	GCCTTACTCTAGGACCAAGA	sssssssssssssssssss	70	20
619115	104	1240	CCCCAAAAGAGAAGCAACCG	soooossssssssssooss	10	99
619116	105	1241	CCCCCAAAAGAGAAGCAACC	soooossssssssssooss	19	100
619117	106	1242	GCCCCCAAAAGAGAAGCAAC	soooossssssssssooss	0	101
619118*	107	1243	CGCCCCCAAAAGAGAAGCAA	soooossssssssssooss	17	102
619119*	108	1244	CCGCCCCCAAAAGAGAAGCA	soooossssssssssooss	14	103
619120*	109	1245	CCCGCCCCCAAAAGAGAAGC	soooossssssssssooss	4	104
619121*	110	1246	CCCCGCCCCCAAAAGAGAAG	soooossssssssssooss	19	105
619122*	111	1247	ACCCCGCCCCCAAAAGAGAA	soooossssssssssooss	47	106
619123*	112	1248	GACCCCGCCCCCAAAAGAGA	soooossssssssssooss	11	107
619124*	113	1249	AGACCCCGCCCCCAAAAGAG	soooossssssssssooss	16	108
619125*	114	1250	TAGACCCCGCCCCCAAAAGA	soooossssssssssooss	15	109
619126*	115	1251	CTAGACCCCGCCCCCAAAAG	soooossssssssssooss	43	110
619127*	116	1252	GCTAGACCCCGCCCCCAAAA	soooossssssssssooss	67	111
619128*	117	1253	TGCTAGACCCCGCCCCCAAA	soooossssssssssooss	85	112
619129*	118	1254	TTGCTAGACCCCGCCCCCAA	soooossssssssssooss	41	113
619130*	119	1255	CTTGCTAGACCCCGCCCCCA	soooossssssssssooss	62	114
619131*	120	1256	TCTTGCTAGACCCCGCCCCC	soooossssssssssooss	95	115
619132*	121	1257	CTCTTGCTAGACCCCGCCCC	soooossssssssssooss	81	116
619133*	122	1258	GCTCTTGCTAGACCCCGCCC	soooossssssssssooss	90	117
619134*	123	1259	TGCTCTTGCTAGACCCCGCC	soooossssssssssooss	85	118
619135*	124	1260	CTGCTCTTGCTAGACCCCGC	soooossssssssssooss	81	119
619136*	125	1261	CCTGCTCTTGCTAGACCCCG	soooossssssssssooss	78	120
619137*	126	1262	ACCTGCTCTTGCTAGACCCC	soooossssssssssooss	85	121
619138*	127	1263	CACCTGCTCTTGCTAGACCC	soooossssssssssooss	81	122
619139*	128	1264	ACACCTGCTCTTGCTAGACC	soooossssssssssooss	77	123
619140*	129	1265	CACACCTGCTCTTGCTAGAC	soooossssssssssooss	86	124
619141*	130	1266	CCACACCTGCTCTTGCTAGA	soooossssssssssooss	90	125
619142*	131	1267	CCCACACCTGCTCTTGCTAG	soooossssssssssooss	98	126
619143*	132	1268	ACCCACACCTGCTCTTGCTA	soooossssssssssooss	94	127
619144*	133	1269	AACCCACACCTGCTCTTGCT	soooossssssssssooss	93	128
619145*	134	1270	AAACCCACACCTGCTCTTGC	soooossssssssssooss	95	129
619146*	135	1271	TAAACCCACACCTGCTCTTG	soooossssssssssooss	78	130
619147*	136	1272	CTAAACCCACACCTGCTCTT	soooossssssssssooss	64	131
619148*	137	1273	CCTAAACCCACACCTGCTCT	soooossssssssssooss	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*	n/a	1276	CCTCCTAAACCCACACCTGC	soooossssssssssooss	64	138

[0539]

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

[0540] 表8

[0541] 靶向SEQ ID NO:1和2的反义寡核苷酸与PBS对照相比对C9ORF72病原相关mRNA变体的抑制百分比

[0542]

ISIS NO	SEQ ID NO: 1 起始位点	SEQ ID NO: 2 起始位点	序列	键	抑制%	SEQ ID NO
576816	310	7990	GCCTTACTCTAGGACCAAGA	sssssssssssssssssss	82	20
619188	n/a	1341	CACCCTCAGCGAGTACTGTG	soooosssssssssooss	56	175
619189	n/a	1342	TCACCCTCAGCGAGTACTGT	soooosssssssssooss	66	176
619190	n/a	1343	TTCACCCTCAGCGAGTACTG	soooosssssssssooss	57	177
619191	n/a	1344	GTTCACCCTCAGCGAGTACT	soooosssssssssooss	83	178
619192	n/a	1345	TGTTCACCCTCAGCGAGTAC	soooosssssssssooss	66	179

[0543]

619193	n/a	1346	TTGTTCACCCTCAGCGAGTA	soooosssssssssooss	57	180
619194	n/a	1347	CTTGTTCACCCTCAGCGAGT	soooosssssssssooss	48	181
619195	n/a	1348	TCTTGTTCACCCTCAGCGAG	soooosssssssssooss	46	182
619196	n/a	1349	TTCTTGTTCACCCTCAGCGA	soooosssssssssooss	66	183
619197	n/a	1350	TTTCTTGTTCACCCTCAGCG	soooosssssssssooss	31	184
619198	n/a	1351	TTTTCTTGTTCACCCTCAGC	soooosssssssssooss	47	185
619199	n/a	1352	CTTTTCTTGTTCACCCTCAG	soooosssssssssooss	53	186
619200	n/a	1353	TCTTTTCTTGTTCACCCTCA	soooosssssssssooss	46	187
619201	n/a	1354	GTCTTTTCTTGTTCACCCTC	soooosssssssssooss	71	188
619202	n/a	1355	GGTCTTTTCTTGTTCACCCT	soooosssssssssooss	73	189
619203	n/a	1356	AGGTCTTTTCTTGTTCACCC	soooosssssssssooss	79	190
619204	n/a	1357	CAGGTCTTTTCTTGTTCACC	soooosssssssssooss	0	191
619205	n/a	1358	TCAGGTCTTTTCTTGTTCAC	soooosssssssssooss	68	192
619206	n/a	1359	ATCAGGTCTTTTCTTGTTCA	soooosssssssssooss	52	193
619207	n/a	1360	TATCAGGTCTTTTCTTGTTC	soooosssssssssooss	47	194
619208	n/a	1361	TTATCAGGTCTTTTCTTGTT	soooosssssssssooss	37	195
619209	n/a	1362	TTTATCAGGTCTTTTCTTGT	soooosssssssssooss	31	196
619210	n/a	1363	CTTTATCAGGTCTTTTCTTG	soooosssssssssooss	24	197
619211	n/a	1364	TCTTTATCAGGTCTTTTCTT	soooosssssssssooss	37	198
619212	n/a	1365	ATCTTTATCAGGTCTTTTCT	soooosssssssssooss	34	199
619213	n/a	1366	AATCTTTATCAGGTCTTTTC	soooosssssssssooss	38	200
619214	n/a	1367	TAATCTTTATCAGGTCTTTT	soooosssssssssooss	32	201
619215	n/a	1368	TTAATCTTTATCAGGTCTTT	soooosssssssssooss	55	202
619216	n/a	1369	GTTAATCTTTATCAGGTCTT	soooosssssssssooss	72	203
619217	n/a	1370	GGTTAATCTTTATCAGGTCT	soooosssssssssooss	85	204
619218	n/a	1371	TGGTTAATCTTTATCAGGTC	soooosssssssssooss	82	205
619219	n/a	1372	CTGGTTAATCTTTATCAGGT	soooosssssssssooss	62	206
619220	n/a	1373	TCTGGTTAATCTTTATCAGG	soooosssssssssooss	19	207
619221	n/a	1374	TTCTGGTTAATCTTTATCAG	soooosssssssssooss	31	208
619222	n/a	1375	CTTCTGGTTAATCTTTATCA	soooosssssssssooss	40	209
619223	n/a	1376	TCTTCTGGTTAATCTTTATC	soooosssssssssooss	41	210
619224	n/a	1377	TTCTTCTGGTTAATCTTTAT	soooosssssssssooss	11	211
619225	n/a	1378	TTTCTTCTGGTTAATCTTTA	soooosssssssssooss	46	212
619226	n/a	1379	TTTTCTTCTGGTTAATCTTT	soooosssssssssooss	14	213
619227	n/a	1380	GTTTTCTTCTGGTTAATCTT	soooosssssssssooss	50	214
619228	n/a	1381	TGTTTTCTTCTGGTTAATCT	soooosssssssssooss	49	215
619229	n/a	1382	TTGTTTTCTTCTGGTTAATC	soooosssssssssooss	31	216
619230	n/a	1383	CTTGTTTTCTTCTGGTTAAT	soooosssssssssooss	16	217
619231	n/a	1384	CCTTGTTTTCTTCTGGTTAA	soooosssssssssooss	23	218
619232	n/a	1385	TCCTTGTTTTCTTCTGGTTA	soooosssssssssooss	52	219
619233	n/a	1386	CTCCTTGTTTTCTTCTGGTT	soooosssssssssooss	32	220
619234	n/a	1387	CCTCCTTGTTTTCTTCTGGT	soooosssssssssooss	59	221
619235	n/a	1388	CCCTCCTTGTTTTCTTCTGG	soooosssssssssooss	48	222
619236	n/a	1389	TCCCTCCTTGTTTTCTTCTG	soooosssssssssooss	31	223

[0544]

619237	n/a	1390	TTCCCTCCTTGTTTTCTTCT	soooossssssssssooss	24	224
619238	n/a	1391	TTTCCCTCCTTGTTTTCTTC	soooossssssssssooss	42	225
619239	n/a	1392	GTTTCCCTCCTTGTTTTCTT	soooossssssssssooss	46	226
619240	n/a	1393	TGTTTCCCTCCTTGTTTTCT	soooossssssssssooss	81	227
619241	n/a	1394	TTGTTTCCCTCCTTGTTTTC	soooossssssssssooss	53	228
619242	n/a	1395	GTTGTTTCCCTCCTTGTTTT	soooossssssssssooss	28	229
619243	n/a	1396	GGTTGTTTCCCTCCTTGTTT	soooossssssssssooss	40	230
619244	n/a	1397	CGGTTGTTTCCCTCCTTGTT	soooossssssssssooss	31	231
619245	n/a	1398	GCGGTTGTTTCCCTCCTTGT	soooossssssssssooss	69	232
619246	n/a	1399	TGCGGTTGTTTCCCTCCTTG	soooossssssssssooss	73	233
619247	n/a	1400	CTGCGGTTGTTTCCCTCCTT	soooossssssssssooss	90	234
619248	n/a	1401	GCTGCGGTTGTTTCCCTCCT	soooossssssssssooss	40	235
619249	n/a	1402	GGCTGCGGTTGTTTCCCTCC	soooossssssssssooss	50	236
619250	n/a	1403	AGGCTGCGGTTGTTTCCCTC	soooossssssssssooss	61	237
619251	n/a	1404	CAGGCTGCGGTTGTTTCCCT	soooossssssssssooss	72	238
619252	n/a	1405	ACAGGCTGCGGTTGTTTCCC	soooossssssssssooss	69	239
619253	n/a	1406	TACAGGCTGCGGTTGTTTCC	soooossssssssssooss	67	97
619254	n/a	1407	CTACAGGCTGCGGTTGTTTC	soooossssssssssooss	43	240
619255	n/a	1408	GCTACAGGCTGCGGTTGTTT	soooossssssssssooss	54	241
619256	n/a	1409	TGCTACAGGCTGCGGTTGTT	soooossssssssssooss	36	242
619257	n/a	1410	TTGCTACAGGCTGCGGTTGT	soooossssssssssooss	29	243
619258	n/a	1411	CTTGCTACAGGCTGCGGTTG	soooossssssssssooss	50	244
619259	n/a	1412	GCTTGCTACAGGCTGCGGTT	soooossssssssssooss	76	245
619260	n/a	1413	AGCTTGCTACAGGCTGCGGT	soooossssssssssooss	80	246
619261	n/a	1414	GAGCTTGCTACAGGCTGCGG	soooossssssssssooss	54	247
619262	n/a	1415	AGAGCTTGCTACAGGCTGCG	soooossssssssssooss	62	248
619293	n/a	1446	CCCGGCCCCTAGCGCGCGAC	soooossssssssssooss	64	98
619416	1937	24657 27056	AAAAAACAGTAGTTGTGGTC	soooossssssssssooss	78	249
619417	1988	27107	GCCAACTCAGATTTCACCTT	soooossssssssssooss	86	250

[0545] 表9

[0546] 靶向SEQ ID NO:1和2的反义寡核苷酸与PBS对照相比对C9ORF72病原相关mRNA变体的抑制百分比

[0547]

ISIS NO	SEQ ID NO: 1 起始位点	SEQ ID NO: 2 起始位点	序列	键	抑制%	SEQ ID NO
576816	310	7990	GCCTTACTCTAGGACCAAGA	sssssssssssssssssss	71	20
619264	n/a	1417	CCAGAGCTTGCTACAGGCTG	soooossssssssssooss	54	251
619265	n/a	1418	TCCAGAGCTTGCTACAGGCT	soooossssssssssooss	69	252

[0548]

619266	n/a	1419	TTCCAGAGCTTGCTACAGGC	soooossssssssssooss	70	253
619267	n/a	1420	GTTCCAGAGCTTGCTACAGG	soooossssssssssooss	49	254
619268	n/a	1421	AGTTCCAGAGCTTGCTACAG	soooossssssssssooss	95	255
619269	n/a	1422	GAGTTCCAGAGCTTGCTACA	soooossssssssssooss	36	256
619270	n/a	1423	TGAGTTCCAGAGCTTGCTAC	soooossssssssssooss	15	257
619271	n/a	1424	CTGAGTTCCAGAGCTTGCTA	soooossssssssssooss	31	258
619272	n/a	1425	CCTGAGTTCCAGAGCTTGCT	soooossssssssssooss	41	259
619273	n/a	1426	TCCTGAGTTCCAGAGCTTGC	soooossssssssssooss	36	260
619274	n/a	1427	CTCCTGAGTTCCAGAGCTTG	soooossssssssssooss	25	261
619275	n/a	1428	ACTCCTGAGTTCCAGAGCTT	soooossssssssssooss	50	262
619276	n/a	1429	GACTCCTGAGTTCCAGAGCT	soooossssssssssooss	74	263
619277	n/a	1430	CGACTCCTGAGTTCCAGAGC	soooossssssssssooss	69	264
619278	n/a	1431	GCGACTCCTGAGTTCCAGAG	soooossssssssssooss	98	265
619279	n/a	1432	CGCGACTCCTGAGTTCCAGA	soooossssssssssooss	69	266
619280	n/a	1433	GCGCGACTCCTGAGTTCCAG	soooossssssssssooss	75	267
619281	n/a	1434	CGCGCGACTCCTGAGTTCCA	soooossssssssssooss	67	268
619282	n/a	1435	GCGCGCGACTCCTGAGTTCC	soooossssssssssooss	55	269
619283	n/a	1436	AGCGCGCGACTCCTGAGTTC	soooossssssssssooss	62	270
619284	n/a	1437	TAGCGCGCGACTCCTGAGTT	soooossssssssssooss	100	271
619285	n/a	1438	CTAGCGCGCGACTCCTGAGT	soooossssssssssooss	68	272
619286	n/a	1439	CCTAGCGCGCGACTCCTGAG	soooossssssssssooss	41	273
619287	n/a	1440	CCCTAGCGCGCGACTCCTGA	soooossssssssssooss	70	274
619288	n/a	1441	CCCCTAGCGCGCGACTCCTG	soooossssssssssooss	68	275
619289	n/a	1442	GCCCCTAGCGCGCGACTCCT	soooossssssssssooss	52	276
619290	n/a	1443	GGCCCCTAGCGCGCGACTCC	soooossssssssssooss	49	277
619291	n/a	1444	CGGCCCCTAGCGCGCGACTC	soooossssssssssooss	69	278
619292	n/a	1445	CCGGCCCCTAGCGCGCGACT	soooossssssssssooss	76	279
619293	n/a	1446	CCCGGCCCCTAGCGCGCGAC	soooossssssssssooss	52	98
619294	n/a	1447	CCCCGGCCCCTAGCGCGCGA	soooossssssssssooss	62	280
619295	n/a	1448	GCCCCGGCCCCTAGCGCGCG	soooossssssssssooss	68	281
619296	n/a	1449	GGCCCCGGCCCCTAGCGCGC	soooossssssssssooss	56	282
619297	n/a	1450	CGGCCCCGGCCCCTAGCGCG	soooossssssssssooss	71	283
619298	n/a	1451	CCGGCCCCGGCCCCTAGCGC	soooossssssssssooss	73	284
619299	n/a	1452	CCCGGCCCCGGCCCCTAGCG	soooossssssssssooss	51	285
619300	n/a	1453	CCCCGGCCCCGGCCCCTAGC	soooossssssssssooss	49	286
619301	n/a	1454	GCCCCGGCCCCGGCCCCTAG	soooossssssssssooss	60	287
619302	n/a	1455	GGCCCCGGCCCCGGCCCCTA	soooossssssssssooss	48	288
619303	n/a	1462	ACGCCCCGGCCCCGGCCCCG	soooossssssssssooss	49	289
619304	n/a	1463	CACGCCCCGGCCCCGGCCCC	soooossssssssssooss	25	290
619305	n/a	1464	CCACGCCCCGGCCCCGGCCC	soooossssssssssooss	66	291
619306	n/a	1465	ACCACGCCCCGGCCCCGGCC	soooossssssssssooss	70	292
619307	n/a	1466	GACCACGCCCCGGCCCCGGC	soooossssssssssooss	73	293
619308	n/a	1467	CGACCACGCCCCGGCCCCGG	soooossssssssssooss	55	294
619309	n/a	1468	CCGACCACGCCCCGGCCCCG	soooossssssssssooss	70	295

[0549]

619310	n/a	1469	CCCGACCACGCCCCGGCCCC	soooossssssssssooss	50	296
619311	n/a	1470	CCCCGACCACGCCCCGGCCC	soooossssssssssooss	45	297
619312	n/a	1471	GCCCCGACCACGCCCCGGCC	soooossssssssssooss	36	298
619313	n/a	1472	CGCCCCGACCACGCCCCGGC	soooossssssssssooss	58	299
619314	n/a	1473	CCGCCCCGACCACGCCCCGG	soooossssssssssooss	100	300
619315	n/a	1474	CCCGCCCCGACCACGCCCCG	soooossssssssssooss	44	301
619316	n/a	1475	GCCCGCCCCGACCACGCCCC	soooossssssssssooss	97	302
619317	n/a	1476	GGCCCGCCCCGACCACGCCC	soooossssssssssooss	76	303
619318	n/a	1477	GGGCCCGCCCCGACCACGCC	soooossssssssssooss	44	304
619319	n/a	1478	CGGGCCCGCCCCGACCACGC	soooossssssssssooss	40	305
619320	n/a	1479	CCGGGCCCGCCCCGACCACG	soooossssssssssooss	50	306
619321	n/a	1480	CCCGGGCCCGCCCCGACCAC	soooossssssssssooss	22	307
619322	n/a	1481	CCCCGGGCCCGCCCCGACCA	soooossssssssssooss	56	308
619323	n/a	1482	CCCCCGGGCCCGCCCCGACC	soooossssssssssooss	40	309
619324	n/a	1483	GCCCCCGGGCCCGCCCCGAC	soooossssssssssooss	65	310
619325	n/a	1484	CGCCCCCGGGCCCGCCCCGA	soooossssssssssooss	25	311
619326	n/a	1486	CCCGCCCCCGGGCCCGCCCC	soooossssssssssooss	41	312
619327	n/a	1487	GCCCGCCCCCGGGCCCGCCC	soooossssssssssooss	36	313
619328	n/a	1488	GGCCCGCCCCCGGGCCCGCC	soooossssssssssooss	14	314
619329	n/a	1495	CGCCCCGGGCCCGCCCCCGG	soooossssssssssooss	33	315
619330	n/a	1497	CCCGCCCCGGGCCCGCCCCC	soooossssssssssooss	35	316
619331	n/a	1498	CCCCGCCCCGGGCCCGCCCC	soooossssssssssooss	42	317
619332	n/a	1499	GCCCCGCCCCGGGCCCGCCC	soooossssssssssooss	47	318
619333	n/a	1500	AGCCCCGCCCCGGGCCCGCC	soooossssssssssooss	53	319
619334	n/a	1501	CAGCCCCGCCCCGGGCCCGC	soooossssssssssooss	32	320
619335	n/a	1502	GCAGCCCCGCCCCGGGCCCG	soooossssssssssooss	58	321
619336	n/a	1503	CGCAGCCCCGCCCCGGGCCC	soooossssssssssooss	75	322
619418	n/a	27155	CTACACACCAAAGAATGCCA	soooossssssssssooss	71	323
619419	n/a	15587	GGAATAAGGTCACTAGTTCG	soooossssssssssooss	72	324
619420	n/a	7990	GCCTTACTCTAGGACCAAGA	soooossssssssssooss	100	20
619263	n/a	1416	CAGAGCTTGCTACAGGCTGC	soooossssssssssooss	63	325
619253	n/a	1406	TACAGGCTGCGGTTGTTTCC	soooossssssssssooss	50	97

[0550] 表10

[0551] 靶向SEQ ID NO:1-5的反义寡核苷酸与PBS对照相比对C9ORF72病原相关mRNA变体的抑制百分比

[0552]

ISIS NO	SEQ ID NO:1起始位点	SEQ ID NO:2起始位点	SEQ ID NO:3起始位点	SEQ ID NO:4起始位点	SEQ ID NO:5起始位点	序列	键	抑制%	SEQ ID NO
576816	310	7990	232	188	188	GCCTTACTCTAGGACCAAGA	sssssssssssssssss	69	20
619253	n/a	1406	n/a	n/a	n/a	TACAGGCTGCGGTTGTTTCC	soooossssssssssooss	19	97
619293	n/a	1446	n/a	n/a	n/a	CCCGGCCCCTAGCGCGCGAC	soooossssssssssooss	56	98
619337	n/a	1504	n/a	n/a	n/a	CCGCAGCCCCGCCCCGGGCC	soooossssssssssooss	55	326
619338	n/a	1505	n/a	n/a	n/a	ACCGCAGCCCCGCCCCGGGC	soooossssssssssooss	62	327
619339	n/a	1506	n/a	n/a	n/a	AACCGCAGCCCCGCCCCGGG	soooossssssssssooss	68	328
619340	n/a	1507	n/a	n/a	n/a	CAACCGCAGCCCCGCCCCGG	soooossssssssssooss	14	329
619341	n/a	1508	n/a	n/a	n/a	GCAACCGCAGCCCCGCCCCG	soooossssssssssooss	95	330
619342	n/a	1509	n/a	n/a	n/a	CGCAACCGCAGCCCCGCCCC	soooossssssssssooss	56	331
619343	n/a	1510	n/a	n/a	n/a	CCGCAACCGCAGCCCCGCCC	soooossssssssssooss	58	332
619344	n/a	1511	n/a	n/a	n/a	ACCGCAACCGCAGCCCCGCC	soooossssssssssooss	51	333
619345	n/a	1512	n/a	n/a	n/a	CACCGCAACCGCAGCCCCGC	soooossssssssssooss	97	334
619346	n/a	1513	n/a	n/a	n/a	GCACCGCAACCGCAGCCCCG	soooossssssssssooss	49	335
619347	n/a	1514	n/a	n/a	n/a	GGCACCGCAACCGCAGCCCC	soooossssssssssooss	100	336
619348	n/a	1515	n/a	n/a	n/a	AGGCACCGCAACCGCAGCCC	soooossssssssssooss	46	337
619349	n/a	1516	n/a	n/a	n/a	CAGGCACCGCAACCGCAGCC	soooossssssssssooss	100	338
619350	n/a	1517	n/a	n/a	n/a	GCAGGCACCGCAACCGCAGC	soooossssssssssooss	55	339
619351	n/a	1518	n/a	n/a	n/a	CGCAGGCACCGCAACCGCAG	soooossssssssssooss	63	340
619352	n/a	1519	n/a	n/a	n/a	GCGCAGGCACCGCAACCGCA	soooossssssssssooss	42	341
619353	n/a	1520	n/a	n/a	n/a	GGCGCAGGCACCGCAACCGC	soooossssssssssooss	95	342
619354	n/a	1521	n/a	n/a	n/a	GGGCGCAGGCACCGCAACCG	soooossssssssssooss	23	343
619355*	140	n/a	n/a	n/a	n/a	TCTCCTAAACCCACACCTGC	soooossssssssssooss	94	384
619356*	141	n/a	n/a	n/a	n/a	ATCTCCTAAACCCACACCTG	soooossssssssssooss	69	385
619357	142	n/a	n/a	n/a	n/a	TATCTCCTAAACCCACACCT	soooossssssssssooss	n.d.	386
619358*	143	n/a	n/a	n/a	n/a	ATATCTCCTAAACCCACACC	soooossssssssssooss	53	387
619359	144	n/a	n/a	n/a	n/a	GATATCTCCTAAACCCACAC	soooossssssssssooss	n.d.	388
619360*	145	n/a	n/a	n/a	n/a	AGATATCTCCTAAACCCACA	soooossssssssssooss	30	389
619361*	146	n/a	n/a	n/a	n/a	GAGATATCTCCTAAACCCAC	soooossssssssssooss	48	390

[0553]

619362*	147	n/a	n/a	n/a	n/a	GGAGATATCTCCTAAACCCA	soooossssssssssooss	60	391
619363*	148	n/a	n/a	n/a	n/a	CGGAGATATCTCCTAAACCC	soooossssssssssooss	26	392
619364*	149	n/a	n/a	n/a	n/a	CCGGAGATATCTCCTAAACC	soooossssssssssooss	97	393
619365*	150	n/a	n/a	n/a	n/a	TCCGGAGATATCTCCTAAAC	soooossssssssssooss	60	394
619366*	151	n/a	n/a	n/a	n/a	CTCCGGAGATATCTCCTAAA	soooossssssssssooss	34	395
619367	152	n/a	n/a	n/a	n/a	GCTCCGGAGATATCTCCTAA	soooossssssssssooss	n.d.	396
619368*	153	n/a	n/a	n/a	n/a	TGCTCCGGAGATATCTCCTA	soooossssssssssooss	95	397
619369	154	n/a	n/a	n/a	n/a	ATGCTCCGGAGATATCTCCT	soooossssssssssooss	n.d.	398
619370*	155	n/a	n/a	n/a	n/a	AATGCTCCGGAGATATCTCC	soooossssssssssooss	59	399
619371*	n/a	n/a	n/a	17	n/a	TCTCTCTTTCCTAGCGGGAC	soooossssssssssooss	0	344
619372*	n/a	n/a	n/a	18	n/a	ATCTCTCTTTCCTAGCGGGA	soooossssssssssooss	8	345
619373*	n/a	n/a	n/a	19	n/a	TATCTCTCTTTCCTAGCGGG	soooossssssssssooss	6	346
619374*	n/a	n/a	n/a	20	n/a	ATATCTCTCTTTCCTAGCGG	soooossssssssssooss	0	347
619375*	n/a	n/a	n/a	21	n/a	GATATCTCTCTTTCCTAGCG	soooossssssssssooss	8	348
619376*	n/a	n/a	n/a	22	n/a	AGATATCTCTCTTTCCTAGC	soooossssssssssooss	0	349
619377*	n/a	n/a	n/a	23	n/a	GAGATATCTCTCTTTCCTAG	soooossssssssssooss	89	350
619378*	n/a	n/a	n/a	24	n/a	GGAGATATCTCTCTTTCCTA	soooossssssssssooss	1	351
619379*	n/a	n/a	n/a	25	n/a	CGGAGATATCTCTCTTTCCT	soooossssssssssooss	0	352
619380	n/a	n/a	n/a	26	n/a	CCGGAGATATCTCTCTTTCC	soooossssssssssooss	n.d.	353
619381*	n/a	n/a	n/a	27	n/a	TCCGGAGATATCTCTCTTTC	soooossssssssssooss	28	354
619382*	n/a	n/a	n/a	28	n/a	CTCCGGAGATATCTCTCTTT	soooossssssssssooss	28	355
619383*	n/a	n/a	n/a	29	n/a	GCTCCGGAGATATCTCTCTT	soooossssssssssooss	91	356
619384*	n/a	n/a	n/a	30	n/a	TGCTCCGGAGATATCTCTCT	soooossssssssssooss	61	357
619385*	n/a	n/a	n/a	31	n/a	ATGCTCCGGAGATATCTCTC	soooossssssssssooss	69	358
619386*	n/a	n/a	n/a	32	n/a	AATGCTCCGGAGATATCTCT	soooossssssssssooss	75	359
619387	156	n/a	n/a	33	n/a	AAATGCTCCGGAGATATCTC	soooossssssssssooss	n.d.	400
619388*	n/a	n/a	n/a	n/a	18	TCTGCTCTTGCTAGACCCCG	soooossssssssssooss	50	360
619389	n/a	n/a	n/a	n/a	19	ATCTGCTCTTGCTAGACCCC	soooossssssssssooss	n.d.	361
619390*	n/a	n/a	n/a	n/a	20	TATCTGCTCTTGCTAGACCC	soooossssssssssooss	5	362
619391*	n/a	n/a	n/a	n/a	21	ATATCTGCTCTTGCTAGACC	soooossssssssssooss	0	363
619392*	n/a	n/a	n/a	n/a	22	GATATCTGCTCTTGCTAGAC	soooossssssssssooss	0	364
619393*	n/a	n/a	n/a	n/a	23	AGATATCTGCTCTTGCTAGA	soooossssssssssooss	6	365

[0554]

619394*	n/a	n/a	n/a	n/a	24	GAGATATCTGCTCTTGCTAG	soooossssssssssooss	57	366
619395*	n/a	n/a	n/a	n/a	25	GGAGATATCTGCTCTTGCTA	soooossssssssssooss	6	367
619396*	n/a	n/a	n/a	n/a	26	CGGAGATATCTGCTCTTGCT	soooossssssssssooss	0	368
619397*	n/a	n/a	n/a	n/a	27	CCGGAGATATCTGCTCTTGC	soooossssssssssooss	0	369
619398*	n/a	n/a	n/a	n/a	28	TCCGGAGATATCTGCTCTTG	soooossssssssssooss	22	370
619399*	n/a	n/a	n/a	n/a	29	CTCCGGAGATATCTGCTCTT	soooossssssssssooss	14	371
619400*	n/a	n/a	n/a	n/a	30	GCTCCGGAGATATCTGCTCT	soooossssssssssooss	46	372
619401*	n/a	n/a	n/a	n/a	31	TGCTCCGGAGATATCTGCTC	soooossssssssssooss	40	373
619402*	n/a	n/a	n/a	n/a	32	ATGCTCCGGAGATATCTGCT	soooossssssssssooss	79	374
619403*	n/a	n/a	n/a	n/a	33	AATGCTCCGGAGATATCTGC	soooossssssssssooss	65	375
619404*	n/a	n/a	n/a	n/a	34	AAATGCTCCGGAGATATCTG	soooossssssssssooss	22	376
619405*	n/a	n/a	75	n/a	n/a	TGCTCCGGAGATATCAAGCG	soooossssssssssooss	18	377
619406*	n/a	n/a	76	n/a	n/a	ATGCTCCGGAGATATCAAGC	soooossssssssssooss	21	378
619407*	n/a	n/a	77	n/a	n/a	AATGCTCCGGAGATATCAAG	soooossssssssssooss	98	379
619408	n/a	n/a	78	n/a	n/a	AAATGCTCCGGAGATATCAA	soooossssssssssooss	n.d.	380
619409*	n/a	n/a	79	n/a	n/a	CAAATGCTCCGGAGATATCA	soooossssssssssooss	98.	381
619421	3132	28251	n/a	n/a	n/a	GGGACACTACAAGGTAGTAT	soooossssssssssooss	80	401
619422*	n/a	3452	n/a	n/a	n/a	GGTAACTTCAAACTCTTGGG	soooossssssssssooss	85.	382
619423	n/a	13642	1013	n/a	n/a	GCCATGATTTCTTGTCTGGG	soooossssssssssooss	67	383

[0555] 实施例3:HepG2细胞中人C9ORF72 mRNA变体的剂量依赖性反义抑制

[0556] 选择来自上文所描述的研究的对C9ORF72 mRNA展现显著体外抑制的反义寡核苷酸并且在HepG2细胞中在各种剂量下进行测试。先前在2012年10月15日提交的美国申请号61/714,132中测试的ISIS576816和ISIS 577061用作基准寡核苷酸。ISIS 576816和ISIS 577061是在整个结构中具有硫代磷酸酯键的5-10-5 MOE间隔体。在具有类似培养条件的一系列实验中测试反义寡核苷酸。各实验的结果提供于以下所示的单独的表格中。以20,000个细胞/孔的密度涂铺细胞并且使用电穿孔用78.1nM、312.5nM、1,250.0nM或5,000.0nM浓度的反义寡核苷酸转染。在约16小时的处理时间之后,从细胞分离RNA并且通过定量实时PCR测量C9ORF72 mRNA水平。人C9ORF72引物探针组RTS3905用于测量C9ORF72病原相关mRNA变体。根据如通过RIBOGREEN®所测量的总RNA含量调节C9ORF72病原相关mRNA变体的水平。结果表示为相对于未处理的对照细胞的变体C9ORF72水平的抑制百分比。'n.d.'意指无数据。

[0557] 各寡核苷酸的半数最大抑制浓度(IC_{50})也提供于下表中。如所示,在一些用反义寡核苷酸处理的细胞中,C9ORF72病原相关mRNA变体水平以剂量依赖性方式降低。

[0558] 表11

[0559] C9ORF72病原相关mRNA变体的剂量依赖性抑制

[0560]

ISIS No	78.1 nM	312.5 nM	1250.0 nM	5000.0 nM	IC_{50} (μM)
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	n.d.	95	0.2
619410	42	63	86	n.d.	0.1
619411	28	20	96	n.d.	0.3
619412	39	66	93	97	0.1

[0561] 表12

[0562] C9ORF72病原相关mRNA变体的剂量依赖性抑制

[0563]

ISIS No	78.1 nM	312.5 nM	1250.0 nM	5000.0 nM	IC_{50} (μM)
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	n.d.	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	n.d.	0.2

[0564] 表13

[0565] C9ORF72病原相关mRNA变体的剂量依赖性抑制

[0566]

ISIS No	78.1nM	312.5 nM	1250.0 nM	5000.0 nM	IC_{50} (μM)
576816	0	71	97	n.d.	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	n.d.	0.1
619218	35	87	93	n.d.	0.1
619240	0	43	52	78	1.0
619245	0	39	85	n.d.	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	n.d.	0.2

[0567]

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

[0568] 表14

[0569] C9ORF72病原相关mRNA变体的剂量依赖性抑制

[0570]

ISIS No	78.1 nM	312.5 nM	1250.0 nM	5000.0 nM	IC_{50} (μM)
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	n.d.	<0.07

[0571] 表15

[0572] C9ORF72病原相关mRNA变体的剂量依赖性抑制

[0573]

ISIS No	78.1 nM	312.5 nM	1250.0 nM	5000.0 nM	IC_{50} (μM)
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

[0574]

[0575] 表16

[0576] 被选择用于进一步分析的间隔体

Isis No	IC_{50} (μM)	序列	SEQ ID NO: 2起始位点	位置	SEQ ID NO
619173	0.4	CTGTGAGAGCAAGTAGTGGG	1326	内含子	160
619174	0.4	ACTGTGAGAGCAAGTAGTGG	1327	内含子	161
619178	0.5	GAGTACTGTGAGAGCAAGTA	1331	内含子	165
619179	0.8	CGAGTACTGTGAGAGCAAGT	1332	内含子	166
619181	0.5	AGCGAGTACTGTGAGAGCAA	1334	内含子	168
619182	0.5	CAGCGAGTACTGTGAGAGCA	1335	内含子	169
619185	0.5	CCTCAGCGAGTACTGTGAGA	1338	内含子	172
619186	0.6	CCCTCAGCGAGTACTGTGAG	1339	内含子	173
619187	0.4	ACCCTCAGCGAGTACTGTGA	1340	内含子	174
619191	<0.07	GTTCACCCTCAGCGAGTACT	1344	内含子	178
619201	0.3	GTCTTTTCTTGTTCACCCTC	1354	内含子	188
619202	0.1	GGTCTTTTCTTGTTCACCCT	1355	内含子	189
619203	0.2	AGGTCTTTTCTTGTTCACCC	1356	内含子	190
619216	<0.07	GTTAATCTTTATCAGGTCTT	1369	内含子	203
619217	0.1	GGTTAATCTTTATCAGGTCT	1370	内含子	204
619218	0.1	TGGTTAATCTTTATCAGGTC	1371	内含子	205
619245	0.5	GCGGTTGTTTCCCTCCTTGT	1398	内含子	232
619246	0.1	TGCGGTTGTTTCCCTCCTTG	1399	内含子	233
619251	<0.07	CAGGCTGCGGTTGTTTCCCT	1404	内含子	238
619252	0.2	ACAGGCTGCGGTTGTTTCCC	1405	内含子	239
619253	0.5	TACAGGCTGCGGTTGTTTCC	1406	内含子	97

[0577]

[0578]

619259	0.3	GCTTGCTACAGGCTGCGGTT	1412	内含子	245
619260	0.2	AGCTTGCTACAGGCTGCGGT	1413	内含子	246
619276	0.1	GACTCCTGAGTTCCAGAGCT	1429	内含子	263
619278	0.1	GCGACTCCTGAGTTCCAGAG	1431	内含子	265
619280	<0.07	GCGCGACTCCTGAGTTCCAG	1433	内含子	267
619284	0.3	TAGCGCGCGACTCCTGAGTT	1437	内含子	271
619292	0.1	CCGGCCCCTAGCGCGCGACT	1445	内含子	279
619293	0.2	CCCGGCCCCTAGCGCGCGAC	1446	内含子	98
619298	<0.07	CCGGCCCCGGCCCCTAGCGC	1451	内含子	284
619307	0.1	GACCACGCCCCGGCCCCGGC	1466	内含子	293
619337	0.3	CCGCAGCCCCGCCCCGGGCC	1504	内含子:外显子 1B 连接点	326
619338	0.4	ACCGCAGCCCCGCCCCGGGC	1505	内含子:外显子 1B 连接点	327
619339	0.5	AACCGCAGCCCCGCCCCGGG	1506	内含子:外显子 1B 连接点	328
619342	0.2	CGCAACCGCAGCCCCGCCCC	1509	内含子:外显子 1B 连接点	331
619343	0.3	CCGCAACCGCAGCCCCGCCC	1510	内含子:外显子 1B 连接点	332
619344	0.5	ACCGCAACCGCAGCCCCGCC	1511	内含子:外显子 1B 连接点	333
619350	0.4	GCAGGCACCGCAACCGCAGC	1517	内含子:外显子 1B 连接点	339
619351	0.6	CGCAGGCACCGCAACCGCAG	1518	内含子:外显子 1B 连接点	340

[0579] 实施例4:在LLC-MK2细胞中人-恒河猴交叉反应反义寡核苷酸对C9ORF72的反义抑制

[0580] 设计靶向人C9ORF72核酸并且与恒河猴C9ORF72核酸完全交叉反应的反义寡核苷酸并且测试其在体外对恒河猴C9ORF72 mRNA的影响。先前在2012年10月15日提交的美国申请号61/714,132中测试的ISIS 576816用作基准寡核苷酸。在具有类似培养条件的一系列实验中测试反义寡核苷酸。各实验的结果提供于下表中。将以20,000个细胞/孔的密度培养的恒河猴LLC-MK2细胞使用电穿孔用4,000nM反义寡核苷酸转染。在约24小时的处理时间之后,从细胞分离RNA并且通过定量实时PCR测量C9ORF72 mRNA水平。使用人引物探针组RTS3750(正向序列TGTGACAGTTGGAATGCAGTGA,本文中命名为SEQ ID NO:16;反向序列GCCACTTAAAGCAATCTCTGTCTTG,本文中命名为SEQ ID NO:17;探针序列TCGACTCTTTGCCCACCGCCA,本文中命名为SEQ ID NO:18,一种TAQ-man引物探针组)来测量总C9ORF72 mRNA水平。RTS3750靶向mRNA转录物的外显子2并且因此测量总mRNA转录物。根据如通过RIBOGREEN®所测量的总RNA含量调节C9ORF72 mRNA水平。结果表示为相对于未处理的对照细胞的C9ORF72抑制百分比。用星号(*)标记的寡核苷酸靶向引物探针组的扩增子区域。可使用其他测定来测量这些寡核苷酸的效能和功效。'n.d.'表明在对所述特定寡核苷酸的测定中存在无信号读数。也在HepG2细胞中在具有类似培养条件的一系列实验中测试反义寡核苷酸。各实验的结果也提供于以下所示的表格中。将以20,000个细胞/孔的密度培养的HepG2细胞使用电穿孔用4,000nM反义寡核苷酸转染。在约24小时的处理时间之后,从细胞分离RNA并且通过定量实时PCR测量C9ORF72 mRNA水平。人引物探针组RTS3905用

于测量作为含有六核苷酸重复的前体mRNA的产物的C9ORF72病原相关mRNA变体。将C9ORF72病原相关mRNA变体的水平标准化为如通过RIBOGREEN®所测量的细胞的总RNA含量。结果表示为相对于未处理的对照细胞的C9ORF72抑制百分比。'n.d.'意指无数据。

[0581] 下表中的嵌合反义寡核苷酸被设计成5-10-5 MOE间隔体。间隔体的长度是20个核苷,其中中央间隔片段包含十个2'-脱氧核苷并且侧接5'末端与3'末端上各自包含五个核苷的翼片段。5'翼片段中的各核苷和3'翼片段中的各核苷包含2'-MOE基团。整个寡核苷酸中的所有胞嘧啶残基均是5-甲基胞嘧啶。间隔体的核苷间键是混合的硫代磷酸酯和磷酸二酯键。各间隔体的核苷间键提供于键列中,其中'o'指示磷酸二酯键而's'指示硫代磷酸酯键。

[0582] "起始位点"指示在人基因序列中间隔体所靶向的最5'核苷。"终止位点"指示在人基因序列中间隔体所靶向的最3'核苷。下表中所列的各反义寡核苷酸靶向本文中命名为SEQ ID NO:1(GENBANK登录号NM_001256054.1)的人C9ORF72 mRNA序列、本文中命名为SEQ ID NO:2(从核苷27535000至27565000截短的GENBANK登录号NT_008413.18的互补序列)的人C9ORF72基因组序列、GENBANK登录号NM_018325.3(作为SEQ ID NO:6并入本文中),或所有三者。'n/a'表明反义寡核苷酸不靶向所述特定基因序列。

[0583] 表17

[0584] 靶向SEQ ID NO:1、2以及6的反义寡核苷酸与PBS对照相比对人C9ORF72的抑制百分比

[0585]

ISIS NO	SEQ ID NO:1起始位点	SEQ ID NO:2起始位点	SEQ ID NO:6起始位点	序列	键	抑制%(LLC-MK2)引物探针RTS3750	抑制%(HepG2)引物探针RTS3905	SEQ ID NO
576816	310	7990	215	GCCTTACTCTAGGACCAAGA	sssssssssssssssss	51	91	20
619343	n/a	1510	1	CCGCAACCGCAGCCCCGCCC	soooossssssssssooss	0	96	332
619420	310	7990	215	GCCTTACTCTAGGACCAAGA	soooossssssssssooss	59	100	20
625183	309	7989	214	CCTTACTCTAGGACCAAGAA	soooossssssssssooss	27	92	484
625249	239	7919	144	AAAGCAATCTCTGTCTTGGC	soooossssssssssooss	78	n.d.	465
625255	364	8044	269	AAGTTATTTCTCCATCACTG	soooossssssssssooss	40	97	502
627833	321	8001	226	AGCCCAAATGTGCCTTACTC	soooossssssssssooss	52	n.d.	487
627834	382	8062	287	GAGTGTGGTTGGCAAGAAAA	soooossssssssssooss	0	61	506
655126	n/a	1548	39	CGCCACCGCCTGCGCCTCCG	soooossssssssssooss	0	96	512
655127	n/a	1551	42	ACTCGCCACCGCCTGCGCCT	soooossssssssssooss	11	93	513
655128	n/a	n/a	45	TCCACTCGCCACCGCCTGCG	soooossssssssssooss	0	60	514
655129	n/a	n/a	48	ATATCCACTCGCCACCGCCT	soooossssssssssooss	1	79	515
655130	n/a	n/a	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
65513	189	786	94	CGACATCACTGCATTC	soooossssssssss	85	n.d.	448

[0586]

8		9		CAAC	ooss			
655139	192	7872	97	AGTCGACATCACTGCATTCC	soooossssssssssooss	89	n.d.	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	n.d.	458
655149	224	7904	129	TTGGCAACAGCTGGAGATGG	soooossssssssssooss	27	n.d.	459
655150*	227	7907	132	GTCTTGGCAACAGCTGGAGA	soooossssssssssooss	52	99	460
655151	230	7910	135	TCTGTCTTGGCAACAGCTGG	soooossssssssssooss	60	n.d.	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

[0587]

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

[0588] 表18

[0589] 靶向SEQ ID NO:1、2以及6的反义寡核苷酸与PBS对照相比对人C9ORF72的抑制百分比

[0590]

ISIS NO	SEQ ID NO:1 起始位点	SEQ ID NO:2 起始位点	SEQ ID NO:6 起始位点	序列	键	抑制% (LLC-MK2) 引物探针 RTS3750	抑制% (HepG2) 引物探针 RTS3905	SEQ ID NO
576816	310	7990	215	GCCTTACTCTAGGACCAAGA	sssssssssssssssss	55	97	20
619420	310	7990	215	GCCTTACTCTAGGACCAAGA	soooossssssssooss	74	97	20
655197	403	8083	308	TTCGAAGGATTTCTCCATTT	soooossssssssooss	14	87	517
655198	406	8086	311	CATTTCGAAGGATTTCTCCA	soooossssssssooss	23	83	518
655199	409	8089	314	CTGCATTTCGAAGGATTTCT	soooossssssssooss	42	97	519
655200	412	8092	317	TCTCTGCATTTCGAAGGATT	soooossssssssooss	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	TCAGACAAGACAAAAAACTT	soooossssssssooss	10	74	532
655213	451	8131	356	TTTCAGACAAGACAAAAAAC	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

[0591]

655223	477	8157	382	GATTAATGAAACAATAATCA	soooossssssssssooss	12	59	543
655224	482	8162	387	TCAAAGATTAATGAAACAAT	soooossssssssssooss	0	9	544
655225	485	8165	390	CCATCAAAGATTAATGAAAC	soooossssssssssooss	17	81	545
655226	488	8168	393	TTTCCATCAAAGATTAATGA	soooossssssssssooss	14	87	546
655227	491	8171	396	CAGTTTCCATCAAAGATTAA	soooossssssssssooss	7	69	547
655228	494	8174	399	TTCCAGTTTCCATCAAAGAT	soooossssssssssooss	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
6552	587	826	492	AATCTATCAACACACA	soooossssssssss	16	87	575

55		7		CTCT	ooss			
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	n/a	534	TCCTTATGCATCCATATTCT	soooossssssssssooss	15	64	591
655272	632	n/a	537	CTTTCCTTATGCATCCATAT	soooossssssssssooss	24	66	592
655273	635	n/a	540	TGTCTTTCCTTATGCATCCA	soooossssssssssooss	37	76	593

[0592]

[0593] 表19

[0594] 靶向SEQ ID NO:1、2以及6的反义寡核苷酸与PBS对照相比对人C9ORF72的抑制百分比

[0595]

ISIS NO	SEQ ID NO:1起始位点	SEQ ID NO:2起始位点	SEQ ID NO:6起始位点	序列	键	抑制%(LLC-MK2)引物探针RTS3750	抑制%(HepG2)引物探针RTS3905	SEQ ID NO
576816	310	7990	215	GCCTTACTCTAGGACCAAGA	sssssssssssssssss	53	95	20
619253	n/a	1406	n/a	TACAGGCTGCGGTTGTTTCC	soooossssssssssooss	0	72	97
619293	n/a	1446	n/a	CCCGGCCCCTAGCGCGCGAC	soooossssssssssooss	0	95	98
619422	n/a	3452	n/a	GGTAACTTCAAACTCTTGGG	soooossssssssssooss	0	93	382

[0596]

655329	n/a	2330	n/a	AGGACCTCCCTCCTGTTTCT	soooossssssssooss	0	84	594
655330	n/a	2490	n/a	AGAAGTAATGCCAGACAGAT	soooossssssssooss	0	75	595
655331	n/a	2901	n/a	CTTTGTTTCTCTGAAAGCAA	soooossssssssooss	16	75	596
655332	n/a	3576	n/a	GTGGTTGGTCCACTGCTATT	soooossssssssooss	28	94	597
655333	n/a	3801	n/a	TTGAGGGAAGCCAAGATTCA	soooossssssssooss	10	77	598
655334	n/a	3975	n/a	AGAGCTGTACAATTATTTTA	soooossssssssooss	13	90	599
655335	n/a	4725	n/a	GGTAATGACACTACTGCTGT	soooossssssssooss	27	96	600
655336	n/a	5970	n/a	GATCCTAATCCTGTCTATGC	soooossssssssooss	0	70	601
655337	n/a	7382	n/a	ACTTGTGGGTTGAATTGTGT	soooossssssssooss	4	66	602
655338	n/a	8310	n/a	TACCTTATGCATCCATATTC	soooossssssssooss	11	62	603
655339	n/a	8409	n/a	GATGTTCACTGCATATAATT	soooossssssssooss	31	88	604
655340	n/a	8464	n/a	CCAGATGTATTTGTATCTAA	soooossssssssooss	41	96	605
655341	n/a	8523	n/a	TAATGTGGAGCTACCATTTC	soooossssssssooss	6	72	606
655342	n/a	8587	n/a	GCTCCCAAGAAGAATCCAGG	soooossssssssooss	44	74	607
655343	n/a	8658	n/a	ACTTACACATAGTAGTAAGC	soooossssssssooss	16	88	608
655344	n/a	8716	n/a	AAAGAGACCAAAGGCTACAT	soooossssssssooss	4	82	609
655345	n/a	8785	n/a	GGAATTCTCTTGGGAACCAT	soooossssssssooss	9	80	610
619420	310	7990	215	GCCTTACTCTAGGACCAAGA	soooossssssssooss	51	98	20
655274	638	n/a	543	TCTTGTCTTTCCTTATGCAT	soooossssssssooss	0	73	611
655275	641	n/a	546	TTTTCTTGTCTTTCCTTATG	soooossssssssooss	10	61	612
625344	647	9413	552	TGGACATTTTCTTGTCTTTC	soooossssssssooss	32	94	613
655276	650	9416	555	TTCTGGACATTTTCTTGTCT	soooossssssssooss	8	79	614
655277	653	9419	558	ATCTTCTGGACATTTTCTTG	soooossssssssooss	0	60	615
655278	655	9421	560	TAATCTTCTGGACATTTTCT	soooossssssssooss	0	66	616
655279	659	9425	564	AAGATAATCTTCTGGACATT	soooossssssssooss	5	72	617
655280	662	9428	567	TCTAAGATAATCTTCTGGAC	soooossssssssooss	2	81	618
655281	665	9431	570	CCTTCTAAGATAATCTTCTG	soooossssssssooss	0	19	619
655282	668	9434	573	GTGCCTTCTAAGATAATCTT	soooossssssssooss	4	20	620
655283	671	9437	576	TCTGTGCCTTCTAAGATAAT	soooossssssssooss	9	27	621
655284	674	9440	579	CTCTCTGTGCCTTCTAAGAT	soooossssssssooss	0	35	622
655285	677	9443	582	ATTCTCTCTGTGCCTTCTAA	soooossssssssooss	7	40	623
655286	680	9446	585	TCCATTCTCTCTGTGCCTTC	soooossssssssooss	18	65	624
6552	683	944	588	TCTTCCATTCTCTCTGT	soooossssssssss	14	67	625

[0597]

87		9		GCC	ooss			
655288	686	9452	591	TGATCTTCCATTCTCTCTGT	soooossssssssssooss	7	65	626
655289	691	n/a	596	GACCCTGATCTTCCATTCTC	soooossssssssssooss	12	89	627
655290	694	n/a	599	TCTGACCCTGATCTTCCATT	soooossssssssssooss	13	81	628
655291	697	n/a	602	TACTCTGACCCTGATCTTCC	soooossssssssssooss	0	82	629
655292	700	n/a	605	TAATACTCTGACCCTGATCT	soooossssssssssooss	0	72	630
655293	703	n/a	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	n/a	689	TATCTATTTCTTCAGGAACA	soooossssssssssooss	0	75	653
655316	787	n/a	692	CTATATCTATTTCTTCAGGA	soooossssssssssooss	0	75	654
655317	790	n/a	695	CAGCTATATCTATTTCTTCA	soooossssssssssooss	23	89	655
655318	793	n/a	698	TATCAGCTATATCTATTTCT	soooossssssssssooss	7	80	656
655319	796	n/a	701	CTGTATCAGCTATATCTATT	soooossssssssssooss	34	86	657

[0598]

655320	799	n/a	704	GTACTGTATCAGCTATATCT	soooossssssssssooss	42	88	658
655321	802	n/a	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

[0599] 表20

[0600] 靶向SEQ ID NO:1、2以及6的反义寡核苷酸与PBS对照相比对人C9ORF72的抑制百分比

[0601]

ISIS NO	SEQ ID NO:1起始位点	SEQ ID NO:2起始位点	SEQ ID NO:6起始位点	序列	键	抑制%(LLC-MK2)引物探针RTS3750	抑制%(HepG2)引物探针RTS3905	SEQ ID NO
576816	310	7990	215	GCCTTACTCTAGGACCAAGA	sssssssssssssssssss	49	97	20
655346	n/a	8861	n/a	ACTATACTGAAATGTAAATA	soooossssssssssooss	4	7	667
655347	n/a	8915	n/a	TATCAAACTGGAACACAGGA	soooossssssssssooss	16	53	668
655348	n/a	8965	n/a	TGGGCAAAAGCCTTTTAAAA	soooossssssssssooss	13	63	669
655349	n/a	9017	n/a	GCAAACATAGTAAAAAATTA	soooossssssssssooss	6	7	670
655350	n/a	9067	n/a	TTCTCCTGATTTTAAGAGTT	soooossssssssssooss	39	90	671
655351	n/a	9117	n/a	AAGAATGACTTGCACTTTTC	soooossssssssssooss	25	100	672
655352	n/a	9173	n/a	AAAGATAACTTCACAGAAAA	soooossssssssssooss	13	10	673
655353	n/a	9286	n/a	CTTTCTACTTTAGGGAAAAA	soooossssssssssooss	16	64	674
655354	n/a	9336	n/a	TTTTTCAATAGACATGTTCT	soooossssssssssooss	19	81	675
655355	n/a	9403	n/a	CTTGTCTTTCCTGAGCAAGA	soooossssssssssooss	8	54	676
655356	n/a	9455	n/a	ACCTGATCTTCCATTCTCTC	soooossssssssssooss	22	81	677
6553	n/a	9576	n/a	CTCCATAAAAGCTCCAT	soooossssssssss	34	52	678

[0602]

57				TAA	ooss			
655358	n/a	9640	n/a	TGTTTACTGATTTAACTCTT	soooossssssssssooss	34	83	679
655359	n/a	9696	n/a	AACAGAAAAAAAAAGGGAGC	soooossssssssssooss	18	22	680
655360	n/a	9772	n/a	GTACCTTAAAGAACATATCA	soooossssssssssooss	34	100	681
655361	n/a	9920	n/a	AAATGTAAATTGCATGAGTC	soooossssssssssooss	7	100	682
655362	n/a	9970	n/a	GGGTAAGAAATATCACTGAC	soooossssssssssooss	43	63	683
655363	n/a	10055	n/a	AACCATGCTTCTCAAACTCT	soooossssssssssooss	29	75	684
655364	n/a	10122	n/a	AAGAACTTCTCTGCTTTACA	soooossssssssssooss	13	68	685
655365	n/a	10172	n/a	AATGGAAGTAAAAGTGAAGA	soooossssssssssooss	7	13	686
655366	n/a	10233	n/a	AACAGCCATGTTTAAAATAT	soooossssssssssooss	15	37	687
655367	n/a	10283	n/a	TTAAAGTATCATCTGTCTCA	soooossssssssssooss	34	74	688
655368	n/a	10364	n/a	CAATTTGGTAAAGGAGATCA	soooossssssssssooss	6	48	689
655369	n/a	10418	n/a	ACACAGAATAACTGTCTCTG	soooossssssssssooss	16	64	690
655370	n/a	10491	n/a	GCTTATTGACCAGCAAATAA	soooossssssssssooss	22	69	691
655371	n/a	10615	n/a	CCCAGTAAAAGCAGAATTTT	soooossssssssssooss	24	57	692
655372	n/a	10665	n/a	ATTAATAGTAGTCAACTTAA	soooossssssssssooss	20	10	693
655373	n/a	10730	n/a	ACTTGAACTTCTCAGCAGTA	soooossssssssssooss	25	62	694
655374	n/a	10786	n/a	AGAAGAGGCTCTAAAAGAAA	soooossssssssssooss	7	59	695
655375	n/a	10970	n/a	AAAGGCAACTCCTCCTTTTC	soooossssssssssooss	13	78	696
655376	n/a	11020	n/a	ACAGTATTGTTCAAAATAAA	soooossssssssssooss	18	100	697
655377	n/a	11070	n/a	CAGATGACAGCTACAACTGA	soooossssssssssooss	16	49	698
655378	n/a	11121	n/a	GAATAATGACTAGATCCGTG	soooossssssssssooss	26	88	699
655379	n/a	11171	n/a	ATAATTATCATGCCTGTTTA	soooossssssssssooss	22	80	700
655380	n/a	11221	n/a	CTTTAGTAACCTCCACAACT	soooossssssssssooss	19	26	701
655381	n/a	11313	n/a	GAATTTAAATGTGATGCTAC	soooossssssssssooss	15	49	702
655382	n/a	11385	n/a	TGTCAGACCCAGGGCCATTT	soooossssssssssooss	40	83	703
655383	n/a	11445	n/a	ACTTATTTTATGAAATGATT	soooossssssssssooss	7	3	704
655384	n/a	11513	n/a	TTTTAGCTAAACATATTTTT	soooossssssssssooss	2	1	705
655385	n/a	11591	n/a	CAGTCTCATCAGTTTTGTGA	soooossssssssssooss	33	83	706
655386	n/a	11641	n/a	TGTAAAGTGTCTCAAATATG	soooossssssssssooss	21	39	707
655387	n/a	11711	n/a	CTTGAAATTGTAATTTTGAA	soooossssssssssooss	14	42	708
655388	n/a	11798	n/a	AATCAAAATCAGCACATATA	soooossssssssssooss	8	46	709
655389	n/a	11871	n/a	ACCAAATAGGTAAGGAAAAC	soooossssssssssooss	9	32	710

[0603]

655390	n/a	11978	n/a	AAAGATCTCCTTTAAAATTT	soooossssssssooss	11	29	711
655391	n/a	12053	n/a	CTTTAGAGAGTATGGAATCA	soooossssssssooss	22	71	712
655392	n/a	12334	n/a	CAAAGCTCACTTTTATTCTT	soooossssssssooss	25	70	713
655393	n/a	12384	n/a	ACACAGTATCAAACAAGTCT	soooossssssssooss	29	45	714
655394	n/a	12459	n/a	AAGCTGGGCAATAAAAAATA	soooossssssssooss	0	24	715
655395	n/a	12513	n/a	CTGACCCTGCACAATAAAGT	soooossssssssooss	17	0	716
655396	n/a	12604	n/a	CATCTATTTCTTCAGGAACA	soooossssssssooss	21	74	717
655397	n/a	12681	n/a	GAATATTAATAATATACATA	soooossssssssooss	0	16	718
655398	n/a	12765	n/a	AGGATTTTGTGTGTGCTTAT	soooossssssssooss	30	65	719
655399	n/a	12855	n/a	TTTTAGGAATTATAAAAGTA	soooossssssssooss	7	61	720
655400	n/a	12924	n/a	ACACAGTTTTGTTTCAAAAG	soooossssssssooss	13	61	721
655401	n/a	12978	n/a	GGAAACTAAATTTGTGACTA	soooossssssssooss	21	56	722
655402	n/a	13028	n/a	CTCTTAACACTCATAGTGTG	soooossssssssooss	13	52	723
655403	n/a	13084	n/a	GAGACTAACCTAAATGACAA	soooossssssssooss	20	35	724
655404	n/a	13159	n/a	CAAATGTGAAAGCTGGTCAA	soooossssssssooss	8	100	725
655405	n/a	13237	n/a	TAACACACTGCCTTCATTTC	soooossssssssooss	17	32	726
655406	n/a	13337	n/a	TATCTAAAATGCATCAAAAA	soooossssssssooss	2	6	727
655407	n/a	13400	n/a	CTTGAGAAGAAAGCCTTCAT	soooossssssssooss	23	42	728
655408	n/a	13471	n/a	CCAAATCTTGTCATAGGTGA	soooossssssssooss	42	95	729
655409	n/a	13550	n/a	TAACACAAATTTAAGCAACA	soooossssssssooss	21	55	730
655410	n/a	13603	n/a	AAATAGCAAATGGAATAACA	soooossssssssooss	14	55	731
655411	n/a	13662	n/a	AAACCAGAATCAAGCAAGGG	soooossssssssooss	27	73	732
655412	n/a	13722	n/a	CATCTACAGTACAACTTAAT	soooossssssssooss	13	100	733
655413	n/a	13773	n/a	AGATCAGTATAAATATGAAT	soooossssssssooss	1	43	734
655414	n/a	13823	n/a	GTTTAAGGGCACAAACTCTT	soooossssssssooss	27	78	735
655415	n/a	13884	n/a	AGGTGTATAGAGAATTCAGG	soooossssssssooss	43	89	736
655416	n/a	13955	n/a	TACTCAATGCTTATAACAAC	soooossssssssooss	26	84	737
655417	n/a	14089	n/a	GGAACTAACATGTAGGCACT	soooossssssssooss	66	100	738
655418	n/a	14213	n/a	CATAAAAGTGAATACTTTAT	soooossssssssooss	13	0	739
655419	n/a	14281	n/a	AGGCTCTTAGGTTAAACACA	soooossssssssooss	16	79	740
655420	n/a	14331	n/a	GCTGACACTGAACAGATACA	soooossssssssooss	52	84	741
655421	n/a	14392	n/a	CATGTAGAGAGATTAAGTGA	soooossssssssooss	27	42	742
6554	n/a	1445	n/a	ATCATTTAATTAATGTA	soooossssssssss	13	0	743

[0604]

22		2		TTT	ooss			
619420	310	7990	215	GCCTTACTCTAGGACCAAGA	soooossssssssssooss	76	98	20

[0605] 实施例5:LLC-MK2中的人C9ORF72 mRNA的剂量依赖性反义抑制

[0606] 选择来自上文所描述的研究的对C9ORF72 mRNA展现显著体外抑制的反义寡核苷酸并且在LLC-MK2细胞中在各种剂量下进行测试。先前在2012年10月15日提交的美国申请号61/714,132中测试的ISIS 576816用作基准寡核苷酸。以20,000个细胞/孔的密度涂铺细胞并且使用电穿孔用0.33μM、1.00μM、3.00μM或9.00μM浓度的反义寡核苷酸转染。在约16小时的处理时间之后,从细胞分离RNA并且通过定量实时PCR测量C9ORF72 mRNA水平。人C9ORF72引物探针组RTS3750用于测量总C9ORF72 mRNA水平。根据如通过RIBOGREEN®所测量的总RNA含量调节C9ORF72 mRNA水平。结果表示为相对于未处理的对照细胞的C9ORF72水平的抑制百分比。

[0607] 如表21中所示,在反义寡核苷酸处理的细胞中,总C9ORF72mRNA水平以剂量依赖性方式降低。

[0608] 表21

[0609] LLC-MK2细胞中的总C9ORF72 mRNA转录物水平的剂量依赖性抑制

[0610]

ISIS No	0.33 μM	1.00 μM	3.00 μM	9.00 μM
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

[0611]

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

[0612] 还选择反义寡核苷酸并且在HepG2细胞中在各种剂量下进行测试。。先前在2012年10月15日提交的美国申请号61/714,132中测试的ISIS 576816用作基准寡核苷酸。以20,000个细胞/孔的密度涂铺细胞并且使用电穿孔用0.11μM、0.33μM、1.00μM或3.00μM浓度的反义寡核苷酸转染。在约16小时的处理时间之后,从细胞分离RNA并且通过定量实时PCR测

量C9ORF72 mRNA水平。人C9ORF72引物探针组RTS3750用于测量总C9ORF72 mRNA水平。根据如通过RIBOGREEN®所测量的总RNA含量调节C9ORF72 mRNA水平。结果表示为相对于未处理的对照细胞的C9ORF72水平的抑制百分比。

[0613] 如表22中所示，在反义寡核苷酸处理的细胞中，总C9ORF72mRNA水平以剂量依赖性方式降低。

[0614] 表22

[0615] 在HepG2细胞中总C9ORF72 mRNA转录物水平的剂量依赖性抑制

[0616]

ISIS No	0.11 μM	0.33 μM	1.00 μM	3.00 μM
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

[0617]

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

[0618] 实施例6：靶向人C9ORF72的混合骨架5-8-5 MOE间隔体和脱氧、MOE以及cEt寡核苷酸的设计

[0619] 设计靶向C9ORF72核酸的其他反义寡核苷酸。将下表中的新设计的嵌合反义寡核苷酸设计成5-8-5 MOE间隔体、5-10-5 MOE间隔体或脱氧、MOE以及cEt间隔体。

[0620] 5-8-5 MOE间隔体的长度是18个核苷，其中中央间隔片段包含八个2'-脱氧核苷并且侧接5'方向和3'方向上各自包含五个核苷的翼片段。5'翼片段中的各核苷和3'翼片段中的各核苷具有2'-MOE修饰。核苷之间的键描述于键列中；'o'指示磷酸二酯键而's'指示硫代磷酸酯键。整个间隔体中的所有胞嘧啶残基均是5-甲基胞嘧啶。

[0621] 5-10-5 MOE间隔体的长度是20个核苷，其中中央间隔片段包含十个2'-脱氧核苷并且侧接5'方向和3'方向上各自包含五个核苷的翼片段。5'翼片段中的各核苷和3'翼片段中的各核苷具有2'-MOE修饰。核苷之间的键描述于键列中；'o'指示磷酸二酯键而's'指示硫代磷酸酯键。整个间隔体中的所有胞嘧啶残基均是5-甲基胞嘧啶。

[0622] 脱氧、MOE以及cEt寡核苷酸的长度是17个核苷，其中核苷具有MOE糖修饰、cEt糖修

饰或脱氧核糖糖。‘化学’列描述各寡核苷酸的糖修饰；‘k’指示cEt核苷；d’指示脱氧核糖核苷，数字指示脱氧核糖核苷的数目；而‘e’指示2’-MOE核苷。整个各间隔体中的核苷间键均是硫代磷酸酯键或磷酸二酯键。核苷之间的键描述于键列中；‘o’指示磷酸二酯键而‘s’指示硫代磷酸酯键。整个间隔体中的所有胞嘧啶残基均是5-甲基胞嘧啶。

[0623] “起始位点”指示在人基因序列中反义寡核苷酸所靶向的最5’核苷。“终止位点”指示在人基因序列中反义寡核苷酸所靶向的最3’核苷。以下表23-29中所列的各反义寡核苷酸靶向本文中命名为SEQ ID NO:2(从核苷27535000至27565000截短的GENBANK登录号NT_008413.18的互补序列)的人C9ORF72基因组序列。表30提供靶向C9ORF72 mRNA序列，SEQ ID NO:1(GENBANK登录号NM_001256054.1)的5-10-5间隔体。

[0624] 表23

[0625] 靶向SEQ ID NO:2的5-8-5 MOE间隔体

[0626]

ISIS NO	序列	键	SEQ ID NO: 2 起始位点	SEQ ID NO: 2 终止位点	SEQ ID NO
672581	GTGAGAGCAAGTAGTGGG	sooossssssssssoo ss	1326	1343	744
672582	TGTGAGAGCAAGTAGTGG	sooossssssssssoo ss	1327	1344	745
672583	CTGTGAGAGCAAGTAGTG	sooossssssssssoo ss	1328	1345	746
672584	ACTGTGAGAGCAAGTAGT	sooossssssssssoo ss	1329	1346	747
672585	TACTGTGAGAGCAAGTAG	sooossssssssssoo ss	1330	1347	748
672586	GTACTGTGAGAGCAAGTA	sooossssssssssoo ss	1331	1348	749
672587	AGTACTGTGAGAGCAAGT	sooossssssssssoo ss	1332	1349	750
672588	GAGTACTGTGAGAGCAAG	sooossssssssssoo ss	1333	1350	751
672589	CGAGTACTGTGAGAGCAA	sooossssssssssoo ss	1334	1351	752
672590	GCGAGTACTGTGAGAGCA	sooossssssssssoo ss	1335	1352	753
672591	AGCGAGTACTGTGAGAGC	sooossssssssssoo ss	1336	1353	754
672592	CAGCGAGTACTGTGAGAG	sooossssssssssoo ss	1337	1354	755
672593	TCAGCGAGTACTGTGAGA	sooossssssssssoo ss	1338	1355	756
672594	CTCAGCGAGTACTGTGAG	sooossssssssssoo ss	1339	1356	757
672595	CCTCAGCGAGTACTGTGA	sooossssssssssoo ss	1340	1357	758
672596	CCCTCAGCGAGTACTGTG	sooossssssssssoo ss	1341	1358	759
672597	ACCCTCAGCGAGTACTGT	sooossssssssssoo ss	1342	1359	760

[0627]

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
67263	TTTCCCTCCTTGTTTTCT	sooossssssssoo	1393	1410	793

[0628]

0		ss			
672631	GTTTCCCTCCTTGTTTTC	sooossssssssssooss	1394	1411	794
672632	TGTTTCCCTCCTTGTTTT	sooossssssssssooss	1395	1412	795
672633	TTGTTTCCCTCCTTGTTT	sooossssssssssooss	1396	1413	796
672634	GTTGTTTCCCTCCTTGTT	sooossssssssssooss	1397	1414	797
672635	GGTTGTTTCCCTCCTTGT	sooossssssssssooss	1398	1415	798
672636	CGGTTGTTTCCCTCCTTG	sooossssssssssooss	1399	1416	799
672637	GCGGTTGTTTCCCTCCTT	sooossssssssssooss	1400	1417	800
672638	TGCGGTTGTTTCCCTCCT	sooossssssssssooss	1401	1418	801
672639	CTGCGGTTGTTTCCCTCC	sooossssssssssooss	1402	1419	802
672640	GCTGCGGTTGTTTCCCTC	sooossssssssssooss	1403	1420	803
672641	GGCTGCGGTTGTTTCCCT	sooossssssssssooss	1404	1421	804
672642	AGGCTGCGGTTGTTTCCC	sooossssssssssooss	1405	1422	805
672643	CAGGCTGCGGTTGTTTCC	sooossssssssssooss	1406	1423	806
672644	ACAGGCTGCGGTTGTTTC	sooossssssssssooss	1407	1424	807
672645	TACAGGCTGCGGTTGTTT	sooossssssssssooss	1408	1425	808
672646	CTACAGGCTGCGGTTGTT	sooossssssssssooss	1409	1426	809
672647	GCTACAGGCTGCGGTTGT	sooossssssssssooss	1410	1427	810
672648	TGCTACAGGCTGCGGTTG	sooossssssssssooss	1411	1428	811
672649	TTGCTACAGGCTGCGGTT	sooossssssssssooss	1412	1429	812
672650	CTTGCTACAGGCTGCGGT	sooossssssssssooss	1413	1430	813
672651	GCTTGCTACAGGCTGCGG	sooossssssssssooss	1414	1431	814
672652	AGCTTGCTACAGGCTGCG	sooossssssssssooss	1415	1432	815
672653	GAGCTTGCTACAGGCTGC	sooossssssssssooss	1416	1433	816
672654	AGAGCTTGCTACAGGCTG	sooossssssssssooss	1417	1434	817
672655	CAGAGCTTGCTACAGGCT	sooossssssssssooss	1418	1435	818
672656	CCAGAGCTTGCTACAGGC	sooossssssssssooss	1419	1436	819
672657	TCCAGAGCTTGCTACAGG	sooossssssssssooss	1420	1437	820
672658	TTCCAGAGCTTGCTACAG	sooossssssssssooss	1421	1438	821
672659	GTTCCAGAGCTTGCTACA	sooossssssssssooss	1422	1439	822
672660	AGTTCCAGAGCTTGCTAC	sooossssssssssooss	1423	1440	823
672661	GAGTTCCAGAGCTTGCTA	sooossssssssssooss	1424	1441	824
672662	TGAGTTCCAGAGCTTGCT	sooossssssssssooss	1425	1442	825

[0629]

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
67269	CCACGCCCCGGCCCCGGC	sooossssssssoo	1466	1483	858

[0630]

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

[0631]

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

[0632] 表24

[0633] 靶向SEQ ID NO:2的脱氧、MOE以及cEt寡核苷酸

[0634]

ISIS NO	序列	化学	键	SEQ ID NO: 2起始位点	SEQ ID NO: 2终止位点	SEQ ID NO
672735	TGAGAGCAAGTAGTGGG	eeekk-d7-kkeee	sooossssssssooss	1326	1342	898
672736	GTGAGAGCAAGTAGTGG	eeekk-d7-kkeee	sooossssssssooss	1327	1343	899
672737	TGTGAGAGCAAGTAGTG	eeekk-d7-kkeee	sooossssssssooss	1328	1344	900
672738	CTGTGAGAGCAAGTAGT	eeekk-d7-kkeee	sooossssssssooss	1329	1345	901
672739	ACTGTGAGAGCAAGTAG	eeekk-d7-kkeee	sooossssssssooss	1330	1346	902
672740	TACTGTGAGAGCAAGTA	eeekk-d7-kkeee	sooossssssssooss	1331	1347	903
672741	GTACTGTGAGAGCAAGT	eeekk-d7-kkeee	sooossssssssooss	1332	1348	904
672742	AGTACTGTGAGAGCAAG	eeekk-d7-kkeee	sooossssssssooss	1333	1349	905
672743	GAGTACTGTGAGAGCAA	eeekk-d7-kkeee	sooossssssssooss	1334	1350	906
672744	CGAGTACTGTGAGAGCA	eeekk-d7-kkeee	sooossssssssooss	1335	1351	907
672745	GCGAGTACTGTGAGAGC	eeekk-d7-kkeee	sooossssssssooss	1336	1352	908
672746	AGCGAGTACTGTGAGAG	eeekk-d7-kkeee	sooossssssssooss	1337	1353	909
672747	CAGCGAGTACTGTGAGA	eeekk-d7-kkeee	sooossssssssooss	1338	1354	910
672748	TCAGCGAGTACTGTGAG	eeekk-d7-kkeee	sooossssssssooss	1339	1355	911
672749	CTCAGCGAGTACTGTGA	eeekk-d7-kkeee	sooossssssssooss	1340	1356	912
672750	CCTCAGCGAGTACTGTG	eeekk-d7-kkeee	sooossssssssooss	1341	1357	913
672751	CCCTCAGCGAGTACTGT	eeekk-d7-kkeee	sooossssssssooss	1342	1358	914
672752	ACCCTCAGCGAGTACTG	eeekk-d7-kkeee	sooossssssssooss	1343	1359	915
672753	CACCCTCAGCGAGTACT	eeekk-d7-kkeee	sooossssssssooss	1344	1360	916

[0635]

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-d7-kkeee	soossssssssooss	1375	1391	944
672782	TCTGGTTAATCTTTATC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1376	1392	945
672783	CCCTCCTTGTTTTCTTC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1391	1407	946
672784	TCCCTCCTTGTTTTCTT	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1392	1408	947
672785	TTCCCTCCTTGTTTTCT	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1393	1409	948
67278	TTTCCCTCCTTGTTTTC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoo	1394	1410	949

[0636]

6			ss			
672787	GTTTCCCTCCTTGTTTT	eeekk-d7-kkeee	soossssssssssooss	1395	1411	950
672788	TGTTTCCCTCCTTGTTT	eeekk-d7-kkeee	soossssssssssooss	1396	1412	951
672789	TTGTTTCCCTCCTTGTT	eeekk-d7-kkeee	soossssssssssooss	1397	1413	952
672790	GGTTGTTTCCCTCCTTG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssssooss	1399	1415	953
672791	CGGTTGTTTCCCTCCTT	eeekk-d7-kkeee	soossssssssssooss	1400	1416	954
672792	GCGGTTGTTTCCCTCCT	eeekk-d7-kkeee	soossssssssssooss	1401	1417	955
672793	TGCGGTTGTTTCCCTCC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssssooss	1402	1418	956
672794	CTGCGGTTGTTTCCCTC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssssooss	1403	1419	957
672795	GCTGCGGTTGTTTCCCT	eeekk-d7-kkeee	soossssssssssooss	1404	1420	958
672796	GGCTGCGGTTGTTTCCC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssssooss	1405	1421	959
672797	AGGCTGCGGTTGTTTCC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssssooss	1406	1422	960
672798	CAGGCTGCGGTTGTTTC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssssooss	1407	1423	961
672799	ACAGGCTGCGGTTGTTT	eeekk-d7-kkeee	soossssssssssooss	1408	1424	962
672800	TACAGGCTGCGGTTGTT	eeekk-d7-kkeee	soossssssssssooss	1409	1425	963
672801	CTACAGGCTGCGGTTGT	eeekk-d7-kkeee	soossssssssssooss	1410	1426	964
672802	GCTACAGGCTGCGGTTG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssssooss	1411	1427	965
672803	TGCTACAGGCTGCGGTT	eeekk-d7-kkeee	soossssssssssooss	1412	1428	966
672804	TTGCTACAGGCTGCGGT	eeekk-d7-kkeee	soossssssssssooss	1413	1429	967
672805	CTTGCTACAGGCTGCGG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssssooss	1414	1430	968
672806	GCTTGCTACAGGCTGCG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssssooss	1415	1431	969
672807	AGCTTGCTACAGGCTGC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssssooss	1416	1432	970
672808	GAGCTTGCTACAGGCTG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssssooss	1417	1433	971
672809	AGAGCTTGCTACAGGCT	eeekk-d7-kkeee	soossssssssssooss	1418	1434	972
672810	CAGAGCTTGCTACAGGC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssssooss	1419	1435	973
672811	CCAGAGCTTGCTACAGG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssssooss	1420	1436	974
672812	TCCAGAGCTTGCTACAG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssssooss	1421	1437	975
672813	TTCCAGAGCTTGCTACA	eeekk-d7-kkeee	soossssssssssooss	1422	1438	976
672814	GTTCCAGAGCTTGCTAC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssssooss	1423	1439	977
672815	AGTTCCAGAGCTTGCTA	eeekk-d7-kkeee	soossssssssssooss	1424	1440	978
672816	GAGTTCCAGAGCTTGCT	eeekk-d7-kkeee	soossssssssssooss	1425	1441	979
672817	TGAGTTCCAGAGCTTGC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssssooss	1426	1442	980
672818	CTGAGTTCCAGAGCTTG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssssooss	1427	1443	981

[0637]

672819	CCTGAGTTCCAGAGCTT	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1428	1444	982
672820	TCCTGAGTTCCAGAGCT	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1429	1445	983
672821	CTCCTGAGTTCCAGAGC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1430	1446	984
672822	ACTCCTGAGTTCCAGAG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1431	1447	985
672823	GACTCCTGAGTTCCAGA	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1432	1448	986
672824	CGACTCCTGAGTTCCAG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1433	1449	987
672825	GCGACTCCTGAGTTCCA	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1434	1450	988
672826	CGCGACTCCTGAGTTCC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1435	1451	989
672827	GCGCGACTCCTGAGTTC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1436	1452	990
672828	CGCGCGACTCCTGAGTT	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1437	1453	991
672829	GCGCGCGACTCCTGAGT	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1438	1454	992
672830	AGCGCGCGACTCCTGAG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1439	1455	993
672831	TAGCGCGCGACTCCTGA	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1440	1456	994
672832	CTAGCGCGCGACTCCTG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1441	1457	995
672833	CCTAGCGCGCGACTCCT	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1442	1458	996
672834	CCCTAGCGCGCGACTCC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1443	1459	997
672835	CCCCTAGCGCGCGACTC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1444	1460	998
672836	GCCCCTAGCGCGCGACT	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1445	1461	999
672837	GGCCCCTAGCGCGCGAC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1446	1462	1000
672838	CGGCCCCTAGCGCGCGA	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1447	1463	1001
672839	CCGGCCCCTAGCGCGCG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1448	1464	1002
672840	CCCGGCCCCTAGCGCGC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1449	1465	1003
672841	CCCCGGCCCCTAGCGCG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1450	1466	1004
672842	GCCCCGGCCCCTAGCGC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1451	1467	1005
672843	GGCCCCGGCCCCTAGCG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1452	1468	1006
672844	CGGCCCCGGCCCCTAGC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1453	1469	1007
672845	CCGGCCCCGGCCCCTAG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1454	1470	1008
672846	CCCGGCCCCGGCCCCTA	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1455	1471	1009
672847	ACGCCCCGGCCCCGGCC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1465	1481	1010
672848	CACGCCCCGGCCCCGGC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1466	1482	1011
672849	CCACGCCCCGGCCCCGG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1467	1483	1012
672850	ACCACGCCCCGGCCCCG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1468	1484	1013
67285	GACCACGCCCCGGCCCC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoo	1469	1485	1014

1			ss			
672852	CGACCACGCCCCGGCCC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1470	1486	1015
672853	CCGACCACGCCCCGGCC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1471	1487	1016
672854	CCCGACCACGCCCCGGC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1472	1488	1017
672855	CCCCGACCACGCCCCGG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1473	1489	1018
672856	GCCCCGACCACGCCCCG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1474	1490	1019
672857	CGCCCCGACCACGCCCC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1475	1491	1020
672858	CCGCCCCGACCACGCCC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1476	1492	1021
672859	CCCGCCCCGACCACGCC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1477	1493	1022
672860	GCCCGCCCCGACCACGC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1478	1494	1023
672861	GGCCCGCCCCGACCACG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1479	1495	1024
672862	GGGCCCGCCCCGACCAC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1480	1496	1025
672863	CGGGCCCGCCCCGACCA	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1481	1497	1026
672864	CCGGGCCCGCCCCGACC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1482	1498	1027
672865	CCCGGGCCCGCCCCGAC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1483	1499	1028
672866	GCAGCCCCGCCCCGGGC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1505	1521	1029
672867	CGCAGCCCCGCCCCGGG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1506	1522	1030
672868	CCGCAGCCCCGCCCCGG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1507	1523	1031
672869	ACCGCAGCCCCGCCCCG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1508	1524	1032
672870	AACCGCAGCCCCGCCCC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1509	1525	1033
672871	CAACCGCAGCCCCGCCC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1510	1526	1034
672872	GCAACCGCAGCCCCGCC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1511	1527	1035
672873	CGCAACCGCAGCCCCGC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1512	1528	1036
672874	CCGCAACCGCAGCCCCG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1513	1529	1037
672875	ACCGCAACCGCAGCCCC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1514	1530	1038
672876	CACCGCAACCGCAGCCC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1515	1531	1039
672877	GCACCGCAACCGCAGCC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1516	1532	1040
672878	GGCACCGCAACCGCAGC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1517	1533	1041
672879	AGGCACCGCAACCGCAG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1518	1534	1042
672880	CAGGCACCGCAACCGCA	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1519	1535	1043
672881	GCAGGCACCGCAACCGC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1520	1536	1044
672882	CGCAGGCACCGCAACCG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1521	1537	1045
672883	GCGCAGGCACCGCAACC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1522	1538	1046

[0638]

[0639]

672884	GGCGCAGGCACCGCAAC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssooss	1523	1539	1047

[0640] 表25

[0641] 靶向SEQ ID NO:2的脱氧、MOE以及cEt寡核苷酸

[0642]

ISIS NO	序列	化学	键	SEQ ID NO: 2 起始位点	SEQ ID NO: 2 终止位点	SEQ ID NO
672885	TGAGAGCAAGTAGTGGG	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1326	1342	898
672886	GTGAGAGCAAGTAGTGG	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1327	1343	899
672887	TGTGAGAGCAAGTAGTG	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1328	1344	900
672888	CTGTGAGAGCAAGTAGT	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1329	1345	901
672889	ACTGTGAGAGCAAGTAG	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1330	1346	902
672890	TACTGTGAGAGCAAGTA	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1331	1347	903
672891	GTACTGTGAGAGCAAGT	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1332	1348	904
672892	AGTACTGTGAGAGCAAG	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1333	1349	905
672893	GAGTACTGTGAGAGCAA	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1334	1350	906
672894	CGAGTACTGTGAGAGCA	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1335	1351	907
672895	GCGAGTACTGTGAGAGC	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1336	1352	908
672896	AGCGAGTACTGTGAGAG	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1337	1353	909
672897	CAGCGAGTACTGTGAGA	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1338	1354	910
672898	TCAGCGAGTACTGTGAG	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1339	1355	911
672899	CTCAGCGAGTACTGTGA	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1340	1356	912
672900	CCTCAGCGAGTACTGTG	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1341	1357	913
672901	CCCTCAGCGAGTACTGT	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1342	1358	914
672902	ACCCTCAGCGAGTACTG	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1343	1359	915
672903	CACCCTCAGCGAGTACT	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1344	1360	916
672904	TCACCCTCAGCGAGTAC	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1345	1361	917
672905	TTCACCCTCAGCGAGTA	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1346	1362	918
672906	GTTCACCCTCAGCGAGT	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1347	1363	919
672907	TGTTCACCCTCAGCGAG	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1348	1364	920
672908	TTGTTCACCCTCAGCGA	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1349	1365	921
672909	CTTGTTCACCCTCAGCG	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1350	1366	922

[0643]

672910	TCTTGTTCACCCTCAGC	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1351	1367	923
672911	TTCTTGTTCACCCTCAG	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1352	1368	924
672912	TTTCTTGTTCACCCTCA	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1353	1369	925
672913	TTTTCTTGTTCACCCTC	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1354	1370	926
672914	CTTTTCTTGTTCACCCT	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1355	1371	927
672915	TCTTTTCTTGTTCACCC	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1356	1372	928
672916	GTCTTTTCTTGTTCACC	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1357	1373	929
672917	GGTCTTTTCTTGTTCAC	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1358	1374	930
672918	AGGTCTTTTCTTGTTCA	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1359	1375	931
672919	CAGGTCTTTTCTTGTTC	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1360	1376	932
672920	TCAGGTCTTTTCTTGTT	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1361	1377	933
672921	ATCAGGTCTTTTCTTGT	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1362	1378	934
672922	TATCAGGTCTTTTCTTG	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1363	1379	935
672923	TTATCAGGTCTTTTCTT	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1364	1380	936
672924	ATCTTTATCAGGTCTTT	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1368	1384	937
672925	AATCTTTATCAGGTCTT	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1369	1385	938
672926	TAATCTTTATCAGGTCT	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1370	1386	939
672927	TTAATCTTTATCAGGTC	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1371	1387	940
672928	GTTAATCTTTATCAGGT	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1372	1388	941
672929	GGTTAATCTTTATCAGG	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1373	1389	942
672930	TGGTTAATCTTTATCAG	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1374	1390	943
672931	CTGGTTAATCTTTATCA	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1375	1391	944
672932	TCTGGTTAATCTTTATC	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1376	1392	945
672933	CCCTCCTTGTTTTCTTC	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1391	1407	946
672934	TCCCTCCTTGTTTTCTT	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1392	1408	947
672935	TTCCCTCCTTGTTTTCT	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1393	1409	948
672936	TTTCCCTCCTTGTTTTC	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1394	1410	949
672937	GTTTCCCTCCTTGTTTT	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1395	1411	950
672938	TGTTTCCCTCCTTGTTT	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1396	1412	951
672939	TTGTTTCCCTCCTTGTT	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1397	1413	952
672940	GGTTGTTTCCCTCCTTG	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1399	1415	953
672941	CGGTTGTTTCCCTCCTT	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1400	1416	954
67294	GCGGTTGTTTCCCTCCT	eekk-d8-kkeee	soossssssssoo	1401	1417	955

[0644]

2			ss			
672943	TGCGGTTGTTTCCCTCC	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1402	1418	956
672944	CTGCGGTTGTTTCCCTC	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1403	1419	957
672945	GCTGCGGTTGTTTCCCT	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1404	1420	958
672946	GGCTGCGGTTGTTTCCC	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1405	1421	959
672947	AGGCTGCGGTTGTTTCC	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1406	1422	960
672948	CAGGCTGCGGTTGTTTC	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1407	1423	961
672949	ACAGGCTGCGGTTGTTT	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1408	1424	962
672950	TACAGGCTGCGGTTGTT	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1409	1425	963
672951	CTACAGGCTGCGGTTGT	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1410	1426	964
672952	GCTACAGGCTGCGGTTG	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1411	1427	965
672953	TGCTACAGGCTGCGGTT	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1412	1428	966
672954	TTGCTACAGGCTGCGGT	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1413	1429	967
672955	CTTGCTACAGGCTGCGG	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1414	1430	968
672956	GCTTGCTACAGGCTGCG	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1415	1431	969
672957	AGCTTGCTACAGGCTGC	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1416	1432	970
672958	GAGCTTGCTACAGGCTG	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1417	1433	971
672959	AGAGCTTGCTACAGGCT	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1418	1434	972
672960	CAGAGCTTGCTACAGGC	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1419	1435	973
672961	CCAGAGCTTGCTACAGG	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1420	1436	974
672962	TCCAGAGCTTGCTACAG	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1421	1437	975
672963	TTCCAGAGCTTGCTACA	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1422	1438	976
672964	GTTCCAGAGCTTGCTAC	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1423	1439	977
672965	AGTTCCAGAGCTTGCTA	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1424	1440	978
672966	GAGTTCCAGAGCTTGCT	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1425	1441	979
672967	TGAGTTCCAGAGCTTGC	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1426	1442	980
672968	CTGAGTTCCAGAGCTTG	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1427	1443	981
672969	CCTGAGTTCCAGAGCTT	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1428	1444	982
672970	TCCTGAGTTCCAGAGCT	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1429	1445	983
672971	CTCCTGAGTTCCAGAGC	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1430	1446	984
672972	ACTCCTGAGTTCCAGAG	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1431	1447	985
672973	GACTCCTGAGTTCCAGA	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1432	1448	986
672974	CGACTCCTGAGTTCCAG	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1433	1449	987

[0645]

672975	GCGACTCCTGAGTTCCA	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1434	1450	988
672976	CGCGACTCCTGAGTTCC	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1435	1451	989
672977	GCGCGACTCCTGAGTTC	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1436	1452	990
672978	CGCGCGACTCCTGAGTT	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1437	1453	991
672979	GCGCGCGACTCCTGAGT	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1438	1454	992
672980	AGCGCGCGACTCCTGAG	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1439	1455	993
672981	TAGCGCGCGACTCCTGA	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1440	1456	994
672982	CTAGCGCGCGACTCCTG	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1441	1457	995
672983	CCTAGCGCGCGACTCCT	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1442	1458	996
672984	CCCTAGCGCGCGACTCC	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1443	1459	997
672985	CCCCTAGCGCGCGACTC	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1444	1460	998
672986	GCCCCTAGCGCGCGACT	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1445	1461	999
672987	GGCCCCTAGCGCGCGAC	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1446	1462	1000
672988	CGGCCCCTAGCGCGCGA	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1447	1463	1001
672989	CCGGCCCCTAGCGCGCG	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1448	1464	1002
672990	CCCGGCCCCTAGCGCGC	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1449	1465	1003
672991	CCCCGGCCCCTAGCGCG	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1450	1466	1004
672992	GCCCCGGCCCCTAGCGC	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1451	1467	1005
672993	GGCCCCGGCCCCTAGCG	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1452	1468	1006
672994	CGGCCCCGGCCCCTAGC	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1453	1469	1007
672995	CCGGCCCCGGCCCCTAG	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1454	1470	1008
672996	CCCGGCCCCGGCCCCTA	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1455	1471	1009
672997	ACGCCCCGGCCCCGGCC	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1465	1481	1010
672998	CACGCCCCGGCCCCGGC	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1466	1482	1011
672999	CCACGCCCCGGCCCCGG	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1467	1483	1012
673000	ACCACGCCCCGGCCCCG	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1468	1484	1013
673001	GACCACGCCCCGGCCCC	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1469	1485	1014
673002	CGACCACGCCCCGGCCC	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1470	1486	1015
673003	CCGACCACGCCCCGGCC	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1471	1487	1016
673004	CCCGACCACGCCCCGGC	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1472	1488	1017
673005	CCCCGACCACGCCCCGG	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1473	1489	1018
673006	GCCCCGACCACGCCCCG	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1474	1490	1019
67300	CGCCCCGACCACGCCCC	eekk-d8-kkeee	soossssssssoo	1475	1491	1020

7			ss			
673008	CCGCCCCGACCACGCCC	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1476	1492	1021
673009	CCCGCCCCGACCACGCC	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1477	1493	1022
673010	GCCCGCCCCGACCACGC	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1478	1494	1023
673011	GGCCCGCCCCGACCACG	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1479	1495	1024
673012	GGGCCCGCCCCGACCAC	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1480	1496	1025
673013	CGGGCCCGCCCCGACCA	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1481	1497	1026
673014	CCGGGCCCGCCCCGACC	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1482	1498	1027
673015	CCCGGGCCCGCCCCGAC	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1483	1499	1028
673016	GCAGCCCCGCCCCGGGC	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1505	1521	1029
673017	CGCAGCCCCGCCCCGGG	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1506	1522	1030
673018	CCGCAGCCCCGCCCCGG	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1507	1523	1031
673019	ACCGCAGCCCCGCCCCG	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1508	1524	1032
673020	AACCGCAGCCCCGCCCC	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1509	1525	1033
673021	CAACCGCAGCCCCGCCC	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1510	1526	1034
673022	GCAACCGCAGCCCCGCC	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1511	1527	1035
673023	CGCAACCGCAGCCCCGC	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1512	1528	1036
673024	CCGCAACCGCAGCCCCG	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1513	1529	1037
673025	ACCGCAACCGCAGCCCC	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1514	1530	1038
673026	CACCGCAACCGCAGCCC	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1515	1531	1039
673027	GCACCGCAACCGCAGCC	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1516	1532	1040
673028	GGCACCGCAACCGCAGC	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1517	1533	1041
673029	AGGCACCGCAACCGCAG	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1518	1534	1042
673030	CAGGCACCGCAACCGCA	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1519	1535	1043
673031	GCAGGCACCGCAACCGC	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1520	1536	1044
673032	CGCAGGCACCGCAACCG	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1521	1537	1045
673033	GCGCAGGCACCGCAACC	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1522	1538	1046
673034	GGCGCAGGCACCGCAAC	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1523	1539	1047

[0646]

[0647] 表26

[0648] 靶向SEQ ID NO:2的脱氧、MOE以及cEt寡核苷酸

[0649]

ISIS NO	序列	化学	键	SEQ ID NO: 2 起始位点	SEQ ID NO: 2 终止位点	SEQ ID NO
673035	TGAGAGCAAGTAGTGGG	ek-d8-ekekeee	sossssssssssooo ss	1326	1342	898
673036	GTGAGAGCAAGTAGTGG	ek-d8-ekekeee	sossssssssssooo ss	1327	1343	899
673037	TGTGAGAGCAAGTAGTG	ek-d8-ekekeee	sossssssssssooo ss	1328	1344	900
673038	CTGTGAGAGCAAGTAGT	ek-d8-ekekeee	sossssssssssooo ss	1329	1345	901
673039	ACTGTGAGAGCAAGTAG	ek-d8-ekekeee	sossssssssssooo ss	1330	1346	902
673040	TACTGTGAGAGCAAGTA	ek-d8-ekekeee	sossssssssssooo ss	1331	1347	903
673041	GTACTGTGAGAGCAAGT	ek-d8-ekekeee	sossssssssssooo ss	1332	1348	904
673042	AGTACTGTGAGAGCAAG	ek-d8-ekekeee	sossssssssssooo ss	1333	1349	905
673043	GAGTACTGTGAGAGCAA	ek-d8-ekekeee	sossssssssssooo ss	1334	1350	906
673044	CGAGTACTGTGAGAGCA	ek-d8-ekekeee	sossssssssssooo ss	1335	1351	907
673045	GCGAGTACTGTGAGAGC	ek-d8-ekekeee	sossssssssssooo ss	1336	1352	908
673046	AGCGAGTACTGTGAGAG	ek-d8-ekekeee	sossssssssssooo ss	1337	1353	909
673047	CAGCGAGTACTGTGAGA	ek-d8-ekekeee	sossssssssssooo ss	1338	1354	910
673048	TCAGCGAGTACTGTGAG	ek-d8-ekekeee	sossssssssssooo ss	1339	1355	911
673049	CTCAGCGAGTACTGTGA	ek-d8-ekekeee	sossssssssssooo ss	1340	1356	912
673050	CCTCAGCGAGTACTGTG	ek-d8-ekekeee	sossssssssssooo ss	1341	1357	913
673051	CCCTCAGCGAGTACTGT	ek-d8-ekekeee	sossssssssssooo ss	1342	1358	914
673052	ACCCTCAGCGAGTACTG	ek-d8-ekekeee	sossssssssssooo ss	1343	1359	915
673053	CACCCTCAGCGAGTACT	ek-d8-ekekeee	sossssssssssooo ss	1344	1360	916
673054	TCACCCTCAGCGAGTAC	ek-d8-ekekeee	sossssssssssooo ss	1345	1361	917
673055	TTCACCCTCAGCGAGTA	ek-d8-ekekeee	sossssssssssooo ss	1346	1362	918
673056	GTTCACCCTCAGCGAGT	ek-d8-ekekeee	sossssssssssooo ss	1347	1363	919
673057	TGTTCACCCTCAGCGAG	ek-d8-ekekeee	sossssssssssooo ss	1348	1364	920
673058	TTGTTCACCCTCAGCGA	ek-d8-ekekeee	sossssssssssooo ss	1349	1365	921
673059	CTTGTTCACCCTCAGCG	ek-d8-ekekeee	sossssssssssooo ss	1350	1366	922
673060	TCTTGTTCACCCTCAGC	ek-d8-ekekeee	sossssssssssooo ss	1351	1367	923
673061	TTCTTGTTCACCCTCAG	ek-d8-ekekeee	sossssssssssooo ss	1352	1368	924
673062	TTTCTTGTTCACCCTCA	ek-d8-ekekeee	sossssssssssooo ss	1353	1369	925
673063	TTTTCTTGTTCACCCTC	ek-d8-ekekeee	sossssssssssooo ss	1354	1370	926
673064	CTTTTCTTGTTCACCCT	ek-d8-ekekeee	sossssssssssooo ss	1355	1371	927

[0650]

673065	TCTTTTCTTGTTCACCC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssooo ss	1356	1372	928
673066	GTCTTTTCTTGTTCACC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssooo ss	1357	1373	929
673067	GGTCTTTTCTTGTTCAC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssooo ss	1358	1374	930
673068	AGGTCTTTTCTTGTTCA	ek-d8-ekekeee	sosssssssssooo ss	1359	1375	931
673069	CAGGTCTTTTCTTGTTC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssooo ss	1360	1376	932
673070	TCAGGTCTTTTCTTGTT	ek-d8-ekekeee	sosssssssssooo ss	1361	1377	933
673071	ATCAGGTCTTTTCTTGT	ek-d8-ekekeee	sosssssssssooo ss	1362	1378	934
673072	TATCAGGTCTTTTCTTG	ek-d8-ekekeee	sosssssssssooo ss	1363	1379	935
673073	TTATCAGGTCTTTTCTT	ek-d8-ekekeee	sosssssssssooo ss	1364	1380	936
673074	ATCTTTATCAGGTCTTT	ek-d8-ekekeee	sosssssssssooo ss	1368	1384	937
673075	AATCTTTATCAGGTCTT	ek-d8-ekekeee	sosssssssssooo ss	1369	1385	938
673076	TAATCTTTATCAGGTCT	ek-d8-ekekeee	sosssssssssooo ss	1370	1386	939
673077	TTAATCTTTATCAGGTC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssooo ss	1371	1387	940
673078	GTTAATCTTTATCAGGT	ek-d8-ekekeee	sosssssssssooo ss	1372	1388	941
673079	GGTTAATCTTTATCAGG	ek-d8-ekekeee	sosssssssssooo ss	1373	1389	942
673080	TGGTTAATCTTTATCAG	ek-d8-ekekeee	sosssssssssooo ss	1374	1390	943
673081	CTGGTTAATCTTTATCA	ek-d8-ekekeee	sosssssssssooo ss	1375	1391	944
673082	TCTGGTTAATCTTTATC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssooo ss	1376	1392	945
673083	CCCTCCTTGTTTTCTTC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssooo ss	1391	1407	946
673084	TCCCTCCTTGTTTTCTT	ek-d8-ekekeee	sosssssssssooo ss	1392	1408	947
673085	TTCCCTCCTTGTTTTCT	ek-d8-ekekeee	sosssssssssooo ss	1393	1409	948
673086	TTTCCCTCCTTGTTTTC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssooo ss	1394	1410	949
673087	GTTTCCCTCCTTGTTTT	ek-d8-ekekeee	sosssssssssooo ss	1395	1411	950
673088	TGTTTCCCTCCTTGTTT	ek-d8-ekekeee	sosssssssssooo ss	1396	1412	951
673089	TTGTTTCCCTCCTTGTT	ek-d8-ekekeee	sosssssssssooo ss	1397	1413	952
673090	GGTTGTTTCCCTCCTTG	ek-d8-ekekeee	sosssssssssooo ss	1399	1415	953
673091	CGGTTGTTTCCCTCCTT	ek-d8-ekekeee	sosssssssssooo ss	1400	1416	954
673092	GCGGTTGTTTCCCTCCT	ek-d8-ekekeee	sosssssssssooo ss	1401	1417	955
673093	TGCGGTTGTTTCCCTCC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssooo ss	1402	1418	956
673094	CTGCGGTTGTTTCCCTC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssooo ss	1403	1419	957
673095	GCTGCGGTTGTTTCCCT	ek-d8-ekekeee	sosssssssssooo ss	1404	1420	958
673096	GGCTGCGGTTGTTTCCC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssooo ss	1405	1421	959
67309	AGGCTGCGGTTGTTTCC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssooo	1406	1422	960

[0651]

7			ss			
673098	CAGGCTGCGGTTGTTTC	ek-d8-ekekeee	sossssssssssooo ss	1407	1423	961
673099	ACAGGCTGCGGTTGTTT	ek-d8-ekekeee	sossssssssssooo ss	1408	1424	962
673100	TACAGGCTGCGGTTGTT	ek-d8-ekekeee	sossssssssssooo ss	1409	1425	963
673101	CTACAGGCTGCGGTTGT	ek-d8-ekekeee	sossssssssssooo ss	1410	1426	964
673102	GCTACAGGCTGCGGTTG	ek-d8-ekekeee	sossssssssssooo ss	1411	1427	965
673103	TGCTACAGGCTGCGGTT	ek-d8-ekekeee	sossssssssssooo ss	1412	1428	966
673104	TTGCTACAGGCTGCGGT	ek-d8-ekekeee	sossssssssssooo ss	1413	1429	967
673105	CTTGCTACAGGCTGCGG	ek-d8-ekekeee	sossssssssssooo ss	1414	1430	968
673106	GCTTGCTACAGGCTGCG	ek-d8-ekekeee	sossssssssssooo ss	1415	1431	969
673107	AGCTTGCTACAGGCTGC	ek-d8-ekekeee	sossssssssssooo ss	1416	1432	970
673108	GAGCTTGCTACAGGCTG	ek-d8-ekekeee	sossssssssssooo ss	1417	1433	971
673109	AGAGCTTGCTACAGGCT	ek-d8-ekekeee	sossssssssssooo ss	1418	1434	972
673110	CAGAGCTTGCTACAGGC	ek-d8-ekekeee	sossssssssssooo ss	1419	1435	973
673111	CCAGAGCTTGCTACAGG	ek-d8-ekekeee	sossssssssssooo ss	1420	1436	974
673112	TCCAGAGCTTGCTACAG	ek-d8-ekekeee	sossssssssssooo ss	1421	1437	975
673113	TTCCAGAGCTTGCTACA	ek-d8-ekekeee	sossssssssssooo ss	1422	1438	976
673114	GTTCCAGAGCTTGCTAC	ek-d8-ekekeee	sossssssssssooo ss	1423	1439	977
673115	AGTTCCAGAGCTTGCTA	ek-d8-ekekeee	sossssssssssooo ss	1424	1440	978
673116	GAGTTCCAGAGCTTGCT	ek-d8-ekekeee	sossssssssssooo ss	1425	1441	979
673117	TGAGTTCCAGAGCTTGC	ek-d8-ekekeee	sossssssssssooo ss	1426	1442	980
673118	CTGAGTTCCAGAGCTTG	ek-d8-ekekeee	sossssssssssooo ss	1427	1443	981
673119	CCTGAGTTCCAGAGCTT	ek-d8-ekekeee	sossssssssssooo ss	1428	1444	982
673120	TCCTGAGTTCCAGAGCT	ek-d8-ekekeee	sossssssssssooo ss	1429	1445	983
673121	CTCCTGAGTTCCAGAGC	ek-d8-ekekeee	sossssssssssooo ss	1430	1446	984
673122	ACTCCTGAGTTCCAGAG	ek-d8-ekekeee	sossssssssssooo ss	1431	1447	985
673123	GACTCCTGAGTTCCAGA	ek-d8-ekekeee	sossssssssssooo ss	1432	1448	986
673124	CGACTCCTGAGTTCCAG	ek-d8-ekekeee	sossssssssssooo ss	1433	1449	987
673125	GCGACTCCTGAGTTCCA	ek-d8-ekekeee	sossssssssssooo ss	1434	1450	988
673126	CGCGACTCCTGAGTTCC	ek-d8-ekekeee	sossssssssssooo ss	1435	1451	989
673127	GCGCGACTCCTGAGTTC	ek-d8-ekekeee	sossssssssssooo ss	1436	1452	990
673128	CGCGCGACTCCTGAGTT	ek-d8-ekekeee	sossssssssssooo ss	1437	1453	991
673129	GCGCGCGACTCCTGAGT	ek-d8-ekekeee	sossssssssssooo ss	1438	1454	992

[0652]

673130	AGCGCGCGACTCCTGAG	ek-d8-ekekeee	sossssssssooo ss	1439	1455	993
673131	TAGCGCGCGACTCCTGA	ek-d8-ekekeee	sossssssssooo ss	1440	1456	994
673132	CTAGCGCGCGACTCCTG	ek-d8-ekekeee	sossssssssooo ss	1441	1457	995
673133	CCTAGCGCGCGACTCCT	ek-d8-ekekeee	sossssssssooo ss	1442	1458	996
673134	CCCTAGCGCGCGACTCC	ek-d8-ekekeee	sossssssssooo ss	1443	1459	997
673135	CCCCTAGCGCGCGACTC	ek-d8-ekekeee	sossssssssooo ss	1444	1460	998
673136	GCCCCTAGCGCGCGACT	ek-d8-ekekeee	sossssssssooo ss	1445	1461	999
673137	GGCCCCTAGCGCGCGAC	ek-d8-ekekeee	sossssssssooo ss	1446	1462	1000
673138	CGGCCCCTAGCGCGCGA	ek-d8-ekekeee	sossssssssooo ss	1447	1463	1001
673139	CCGGCCCCTAGCGCGCG	ek-d8-ekekeee	sossssssssooo ss	1448	1464	1002
673140	CCCGGCCCCTAGCGCGC	ek-d8-ekekeee	sossssssssooo ss	1449	1465	1003
673141	CCCCGGCCCCTAGCGCG	ek-d8-ekekeee	sossssssssooo ss	1450	1466	1004
673142	GCCCCGGCCCCTAGCGC	ek-d8-ekekeee	sossssssssooo ss	1451	1467	1005
673143	GGCCCCGGCCCCTAGCG	ek-d8-ekekeee	sossssssssooo ss	1452	1468	1006
673144	CGGCCCCGGCCCCTAGC	ek-d8-ekekeee	sossssssssooo ss	1453	1469	1007
673145	CCGGCCCCGGCCCCTAG	ek-d8-ekekeee	sossssssssooo ss	1454	1470	1008
673146	CCCGGCCCCGGCCCCTA	ek-d8-ekekeee	sossssssssooo ss	1455	1471	1009
673147	ACGCCCCGGCCCCGGCC	ek-d8-ekekeee	sossssssssooo ss	1465	1481	1010
673148	CACGCCCCGGCCCCGGC	ek-d8-ekekeee	sossssssssooo ss	1466	1482	1011
673149	CCACGCCCCGGCCCCGG	ek-d8-ekekeee	sossssssssooo ss	1467	1483	1012
673150	ACCACGCCCCGGCCCCG	ek-d8-ekekeee	sossssssssooo ss	1468	1484	1013
673151	GACCACGCCCCGGCCCC	ek-d8-ekekeee	sossssssssooo ss	1469	1485	1014
673152	CGACCACGCCCCGGCCC	ek-d8-ekekeee	sossssssssooo ss	1470	1486	1015
673153	CCGACCACGCCCCGGCC	ek-d8-ekekeee	sossssssssooo ss	1471	1487	1016
673154	CCCGACCACGCCCCGGC	ek-d8-ekekeee	sossssssssooo ss	1472	1488	1017
673155	CCCCGACCACGCCCCGG	ek-d8-ekekeee	sossssssssooo ss	1473	1489	1018
673156	GCCCCGACCACGCCCCG	ek-d8-ekekeee	sossssssssooo ss	1474	1490	1019
673157	CGCCCCGACCACGCCCC	ek-d8-ekekeee	sossssssssooo ss	1475	1491	1020
673158	CCGCCCCGACCACGCCC	ek-d8-ekekeee	sossssssssooo ss	1476	1492	1021
673159	CCCGCCCCGACCACGCC	ek-d8-ekekeee	sossssssssooo ss	1477	1493	1022
673160	GCCCGCCCCGACCACGC	ek-d8-ekekeee	sossssssssooo ss	1478	1494	1023
673161	GGCCCGCCCCGACCACG	ek-d8-ekekeee	sossssssssooo ss	1479	1495	1024
67316	GGGCCCGCCCCGACCAC	ek-d8-ekekeee	sossssssssooo	1480	1496	102

2			ss			5
673163	CGGGCCCGCCCCGACCA	ek-d8-ekekeee	sosssssssssooo ss	1481	1497	1026
673164	CCGGGCCCGCCCCGACC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssooo ss	1482	1498	1027
673165	CCCGGGCCCGCCCCGAC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssooo ss	1483	1499	1028
673166	GCAGCCCCGCCCCGGGC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssooo ss	1505	1521	1029
673167	CGCAGCCCCGCCCCGGG	ek-d8-ekekeee	sosssssssssooo ss	1506	1522	1030
673168	CCGCAGCCCCGCCCCGG	ek-d8-ekekeee	sosssssssssooo ss	1507	1523	1031
673169	ACCGCAGCCCCGCCCCG	ek-d8-ekekeee	sosssssssssooo ss	1508	1524	1032
673170	AACCGCAGCCCCGCCCC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssooo ss	1509	1525	1033
673171	CAACCGCAGCCCCGCCC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssooo ss	1510	1526	1034
673172	GCAACCGCAGCCCCGCC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssooo ss	1511	1527	1035
673173	CGCAACCGCAGCCCCGC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssooo ss	1512	1528	1036
673174	CCGCAACCGCAGCCCCG	ek-d8-ekekeee	sosssssssssooo ss	1513	1529	1037
673175	ACCGCAACCGCAGCCCC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssooo ss	1514	1530	1038
673176	CACCGCAACCGCAGCCC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssooo ss	1515	1531	1039
673177	GCACCGCAACCGCAGCC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssooo ss	1516	1532	1040
673178	GGCACCGCAACCGCAGC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssooo ss	1517	1533	1041
673179	AGGCACCGCAACCGCAG	ek-d8-ekekeee	sosssssssssooo ss	1518	1534	1042
673180	CAGGCACCGCAACCGCA	ek-d8-ekekeee	sosssssssssooo ss	1519	1535	1043
673181	GCAGGCACCGCAACCGC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssooo ss	1520	1536	1044
673182	CGCAGGCACCGCAACCG	ek-d8-ekekeee	sosssssssssooo ss	1521	1537	1045
673183	GCGCAGGCACCGCAACC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssooo ss	1522	1538	1046
673184	GGCGCAGGCACCGCAAC	ek-d8-ekekeee	sosssssssssooo ss	1523	1539	1047

[0653]

[0654] 表27

[0655] 靶向SEQ ID NO:2的脱氧、MOE以及cEt寡核苷酸

[0656]

ISIS NO	序列	化学	键	SEQ ID NO: 2起始位点	SEQ ID NO: 2终止位点	SEQ ID NO
673185	TGAGAGCAAGTAGTGGG	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1326	1342	898
673186	GTGAGAGCAAGTAGTGG	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1327	1343	899
67318	TGTGAGAGCAAGTAGTG	keke-d8-ekeke	soosssssssssoo	1328	1344	900

[0657]

7			ss			
673188	CTGTGAGAGCAAGTAGT	keke-d8-ekeke	soossssssssssooss	1329	1345	901
673189	ACTGTGAGAGCAAGTAG	keke-d8-ekeke	soossssssssssooss	1330	1346	902
673190	TACTGTGAGAGCAAGTA	keke-d8-ekeke	soossssssssssooss	1331	1347	903
673191	GTACTGTGAGAGCAAGT	keke-d8-ekeke	soossssssssssooss	1332	1348	904
673192	AGTACTGTGAGAGCAAG	keke-d8-ekeke	soossssssssssooss	1333	1349	905
673193	GAGTACTGTGAGAGCAA	keke-d8-ekeke	soossssssssssooss	1334	1350	906
673194	CGAGTACTGTGAGAGCA	keke-d8-ekeke	soossssssssssooss	1335	1351	907
673195	GCGAGTACTGTGAGAGC	keke-d8-ekeke	soossssssssssooss	1336	1352	908
673196	AGCGAGTACTGTGAGAG	keke-d8-ekeke	soossssssssssooss	1337	1353	909
673197	CAGCGAGTACTGTGAGA	keke-d8-ekeke	soossssssssssooss	1338	1354	910
673198	TCAGCGAGTACTGTGAG	keke-d8-ekeke	soossssssssssooss	1339	1355	911
673199	CTCAGCGAGTACTGTGA	keke-d8-ekeke	soossssssssssooss	1340	1356	912
673200	CCTCAGCGAGTACTGTG	keke-d8-ekeke	soossssssssssooss	1341	1357	913
673201	CCCTCAGCGAGTACTGT	keke-d8-ekeke	soossssssssssooss	1342	1358	914
673202	ACCCTCAGCGAGTACTG	keke-d8-ekeke	soossssssssssooss	1343	1359	915
673203	CACCCTCAGCGAGTACT	keke-d8-ekeke	soossssssssssooss	1344	1360	916
673204	TCACCCTCAGCGAGTAC	keke-d8-ekeke	soossssssssssooss	1345	1361	917
673205	TTCACCCTCAGCGAGTA	keke-d8-ekeke	soossssssssssooss	1346	1362	918
673206	GTTCACCCTCAGCGAGT	keke-d8-ekeke	soossssssssssooss	1347	1363	919
673207	TGTTCACCCTCAGCGAG	keke-d8-ekeke	soossssssssssooss	1348	1364	920
673208	TTGTTCACCCTCAGCGA	keke-d8-ekeke	soossssssssssooss	1349	1365	921
673209	CTTGTTCACCCTCAGCG	keke-d8-ekeke	soossssssssssooss	1350	1366	922
673210	TCTTGTTCACCCTCAGC	keke-d8-ekeke	soossssssssssooss	1351	1367	923
673211	TTCTTGTTCACCCTCAG	keke-d8-ekeke	soossssssssssooss	1352	1368	924
673212	TTTCTTGTTCACCCTCA	keke-d8-ekeke	soossssssssssooss	1353	1369	925
673213	TTTTCTTGTTCACCCTC	keke-d8-ekeke	soossssssssssooss	1354	1370	926
673214	CTTTTCTTGTTCACCCT	keke-d8-ekeke	soossssssssssooss	1355	1371	927
673215	TCTTTTCTTGTTCACCC	keke-d8-ekeke	soossssssssssooss	1356	1372	928
673216	GTCTTTTCTTGTTCACC	keke-d8-ekeke	soossssssssssooss	1357	1373	929
673217	GGTCTTTTCTTGTTCAC	keke-d8-ekeke	soossssssssssooss	1358	1374	930
673218	AGGTCTTTTCTTGTTCA	keke-d8-ekeke	soossssssssssooss	1359	1375	931
673219	CAGGTCTTTTCTTGTTC	keke-d8-ekeke	soossssssssssooss	1360	1376	932

[0658]

673220	TCAGGTCTTTTCTTGTT	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1361	1377	933
673221	ATCAGGTCTTTTCTTGT	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1362	1378	934
673222	TATCAGGTCTTTTCTTG	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1363	1379	935
673223	TTATCAGGTCTTTTCTT	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1364	1380	936
673224	ATCTTTATCAGGTCTTT	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1368	1384	937
673225	AATCTTTATCAGGTCTT	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1369	1385	938
673226	TAATCTTTATCAGGTCT	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1370	1386	939
673227	TTAATCTTTATCAGGTC	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1371	1387	940
673228	GTTAATCTTTATCAGGT	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1372	1388	941
673229	GGTTAATCTTTATCAGG	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1373	1389	942
673230	TGGTTAATCTTTATCAG	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1374	1390	943
673231	CTGGTTAATCTTTATCA	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1375	1391	944
673232	TCTGGTTAATCTTTATC	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1376	1392	945
673233	CCCTCCTTGTTTTCTTC	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1391	1407	946
673234	TCCCTCCTTGTTTTCTT	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1392	1408	947
673235	TTCCCTCCTTGTTTTCT	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1393	1409	948
673236	TTTCCCTCCTTGTTTTC	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1394	1410	949
673237	GTTTCCCTCCTTGTTTT	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1395	1411	950
673238	TGTTTCCCTCCTTGTTT	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1396	1412	951
673239	TTGTTTCCCTCCTTGTT	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1397	1413	952
673240	GGTTGTTTCCCTCCTTG	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1399	1415	953
673241	CGGTTGTTTCCCTCCTT	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1400	1416	954
673242	GCGGTTGTTTCCCTCCT	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1401	1417	955
673243	TGCGGTTGTTTCCCTCC	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1402	1418	956
673244	CTGCGGTTGTTTCCCTC	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1403	1419	957
673245	GCTGCGGTTGTTTCCCT	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1404	1420	958
673246	GGCTGCGGTTGTTTCCC	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1405	1421	959
673247	AGGCTGCGGTTGTTTCC	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1406	1422	960
673248	CAGGCTGCGGTTGTTTC	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1407	1423	961
673249	ACAGGCTGCGGTTGTTT	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1408	1424	962
673250	TACAGGCTGCGGTTGTT	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1409	1425	963
673251	CTACAGGCTGCGGTTGT	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1410	1426	964
67325	GCTACAGGCTGCGGTTG	keke-d8-ekeke	soossssssssoo	1411	1427	965

[0659]

2			ss			
673253	TGCTACAGGCTGCGGTT	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1412	1428	966
673254	TTGCTACAGGCTGCGGT	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1413	1429	967
673255	CTTGCTACAGGCTGCGG	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1414	1430	968
673256	GCTTGCTACAGGCTGCG	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1415	1431	969
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-ekeke	soossssssssooss	1432	1448	986
673274	CGACTCCTGAGTTCCAG	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1433	1449	987
673275	GCGACTCCTGAGTTCCA	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1434	1450	988
673276	CGCGACTCCTGAGTTCC	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1435	1451	989
673277	GCGCGACTCCTGAGTTC	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1436	1452	990
673278	CGCGCGACTCCTGAGTT	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1437	1453	991
673279	GCGCGCGACTCCTGAGT	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1438	1454	992
673280	AGCGCGCGACTCCTGAG	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1439	1455	993
673281	TAGCGCGCGACTCCTGA	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1440	1456	994
673282	CTAGCGCGCGACTCCTG	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1441	1457	995
673283	CCTAGCGCGCGACTCCT	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1442	1458	996
673284	CCCTAGCGCGCGACTCC	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1443	1459	997

[0660]

673285	CCCCTAGCGCGCGACTC	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1444	1460	998
673286	GCCCCTAGCGCGCGACT	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1445	1461	999
673287	GGCCCCTAGCGCGCGAC	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1446	1462	1000
673288	CGGCCCCTAGCGCGCGA	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1447	1463	1001
673289	CCGGCCCCTAGCGCGCG	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1448	1464	1002
673290	CCCGGCCCCTAGCGCGC	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	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-d8-ekeke	soossssssssooss	1476	1492	1021
673309	CCCGCCCCGACCACGCC	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1477	1493	1022
673310	GCCCGCCCCGACCACGC	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1478	1494	1023
673311	GGCCCGCCCCGACCACG	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1479	1495	1024
673312	GGGCCCGCCCCGACCAC	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1480	1496	1025
673313	CGGGCCCGCCCCGACCA	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1481	1497	1026
673314	CCGGGCCCGCCCCGACC	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1482	1498	1027
673315	CCCGGGCCCGCCCCGAC	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1483	1499	1028
673316	GCAGCCCCGCCCCGGGC	keke-d8-ekeke	soossssssssooss	1505	1521	1029
67331	CGCAGCCCCGCCCCGGG	keke-d8-ekeke	soossssssssoo	1506	1522	1030

[0661]

7			ss			
673318	CCGCAGCCCCGCCCCGG	keke-d8-ekeke	soossssssssssoo ss	1507	1523	1031
673319	ACCGCAGCCCCGCCCCG	keke-d8-ekeke	soossssssssssoo ss	1508	1524	1032
673320	AACCGCAGCCCCGCCCC	keke-d8-ekeke	soossssssssssoo ss	1509	1525	1033
673321	CAACCGCAGCCCCGCCC	keke-d8-ekeke	soossssssssssoo ss	1510	1526	1034
673322	GCAACCGCAGCCCCGCC	keke-d8-ekeke	soossssssssssoo ss	1511	1527	1035
673323	CGCAACCGCAGCCCCGC	keke-d8-ekeke	soossssssssssoo ss	1512	1528	1036
673324	CCGCAACCGCAGCCCCG	keke-d8-ekeke	soossssssssssoo ss	1513	1529	1037
673325	ACCGCAACCGCAGCCCC	keke-d8-ekeke	soossssssssssoo ss	1514	1530	1038
673326	CACCGCAACCGCAGCCC	keke-d8-ekeke	soossssssssssoo ss	1515	1531	1039
673327	GCACCGCAACCGCAGCC	keke-d8-ekeke	soossssssssssoo ss	1516	1532	1040
673328	GGCACCGCAACCGCAGC	keke-d8-ekeke	soossssssssssoo ss	1517	1533	1041
673329	AGGCACCGCAACCGCAG	keke-d8-ekeke	soossssssssssoo ss	1518	1534	1042
673330	CAGGCACCGCAACCGCA	keke-d8-ekeke	soossssssssssoo ss	1519	1535	1043
673331	GCAGGCACCGCAACCGC	keke-d8-ekeke	soossssssssssoo ss	1520	1536	1044
673332	CGCAGGCACCGCAACCG	keke-d8-ekeke	soossssssssssoo ss	1521	1537	1045
673333	GCGCAGGCACCGCAACC	keke-d8-ekeke	soossssssssssoo ss	1522	1538	1046
673334	GGCGCAGGCACCGCAAC	keke-d8-ekeke	soossssssssssoo ss	1523	1539	1047

[0662] 表28

[0663] 靶向SEQ ID NO:2的脱氧、MOE以及cEt寡核苷酸

[0664]

ISIS NO	序列	化学	键	SEQ ID NO: 2起始位点	SEQ ID NO: 2终止位点	SEQ ID NO
673335	TGAGAGCAAGTAGTGGG	ekek-d8-kekee	soossssssssssoo ss	1326	1342	898
673336	GTGAGAGCAAGTAGTGG	ekek-d8-kekee	soossssssssssoo ss	1327	1343	899
673337	TGTGAGAGCAAGTAGTG	ekek-d8-kekee	soossssssssssoo ss	1328	1344	900
673338	CTGTGAGAGCAAGTAGT	ekek-d8-kekee	soossssssssssoo ss	1329	1345	901
673339	ACTGTGAGAGCAAGTAG	ekek-d8-kekee	soossssssssssoo ss	1330	1346	902
673340	TACTGTGAGAGCAAGTA	ekek-d8-kekee	soossssssssssoo ss	1331	1347	903
673341	GTACTGTGAGAGCAAGT	ekek-d8-kekee	soossssssssssoo ss	1332	1348	904
673342	AGTACTGTGAGAGCAAG	ekek-d8-kekee	soossssssssssoo ss	1333	1349	905

[0665]

673343	GAGTACTGTGAGAGCAA	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1334	1350	906
673344	CGAGTACTGTGAGAGCA	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1335	1351	907
673345	GCGAGTACTGTGAGAGC	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1336	1352	908
673346	AGCGAGTACTGTGAGAG	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1337	1353	909
673347	CAGCGAGTACTGTGAGA	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1338	1354	910
673348	TCAGCGAGTACTGTGAG	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1339	1355	911
673349	CTCAGCGAGTACTGTGA	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1340	1356	912
673350	CCTCAGCGAGTACTGTG	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1341	1357	913
673351	CCCTCAGCGAGTACTGT	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1342	1358	914
673352	ACCCTCAGCGAGTACTG	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1343	1359	915
673353	CACCCTCAGCGAGTACT	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1344	1360	916
673354	TCACCCTCAGCGAGTAC	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1345	1361	917
673355	TTCACCCTCAGCGAGTA	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1346	1362	918
673356	GTTCACCCTCAGCGAGT	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1347	1363	919
673357	TGTTCACCCTCAGCGAG	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1348	1364	920
673358	TTGTTCACCCTCAGCGA	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1349	1365	921
673359	CTTGTTCACCCTCAGCG	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1350	1366	922
673360	TCTTGTTCACCCTCAGC	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1351	1367	923
673361	TTCTTGTTCACCCTCAG	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1352	1368	924
673362	TTTCTTGTTCACCCTCA	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1353	1369	925
673363	TTTTCTTGTTCACCCTC	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1354	1370	926
673364	CTTTTCTTGTTCACCCT	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1355	1371	927
673365	TCTTTTCTTGTTCACCC	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1356	1372	928
673366	GTCTTTTCTTGTTCACC	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1357	1373	929
673367	GGTCTTTTCTTGTTCAC	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1358	1374	930
673368	AGGTCTTTTCTTGTTCA	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1359	1375	931
673369	CAGGTCTTTTCTTGTTC	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1360	1376	932
673370	TCAGGTCTTTTCTTGTT	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1361	1377	933
673371	ATCAGGTCTTTTCTTGT	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1362	1378	934
673372	TATCAGGTCTTTTCTTG	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1363	1379	935
673373	TTATCAGGTCTTTTCTT	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1364	1380	936
673374	ATCTTTATCAGGTCTTT	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1368	1384	937
67337	AATCTTTATCAGGTCTT	ekek-d8-kekee	soossssssssoo	1369	1385	938

[0666]

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

[0667]

673408	GAGCTTGCTACAGGCTG	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1417	1433	971
673409	AGAGCTTGCTACAGGCT	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1418	1434	972
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-kekee	soossssssssooss	1435	1451	989
673427	GCGCGACTCCTGAGTTC	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1436	1452	990
673428	CGCGCGACTCCTGAGTT	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1437	1453	991
673429	GCGCGCGACTCCTGAGT	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1438	1454	992
673430	AGCGCGCGACTCCTGAG	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1439	1455	993
673431	TAGCGCGCGACTCCTGA	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1440	1456	994
673432	CTAGCGCGCGACTCCTG	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1441	1457	995
673433	CCTAGCGCGCGACTCCT	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1442	1458	996
673434	CCCTAGCGCGCGACTCC	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1443	1459	997
673435	CCCCTAGCGCGCGACTC	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1444	1460	998
673436	GCCCCTAGCGCGCGACT	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1445	1461	999
673437	GGCCCCTAGCGCGCGAC	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1446	1462	1000
673438	CGGCCCCTAGCGCGCGA	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1447	1463	1001
673439	CCGGCCCCTAGCGCGCG	ekek-d8-kekee	soossssssssooss	1448	1464	1002
67344	CCCGGCCCCTAGCGCGC	ekek-d8-kekee	soossssssssoo	1449	1465	1003

[0668]

0			ss			
673441	CCCCGGCCCCTAGCGCG	ekek-d8-kekee	soossssssssoo ss	1450	1466	1004
673442	GCCCCGGCCCCTAGCGC	ekek-d8-kekee	soossssssssoo ss	1451	1467	1005
673443	GGCCCCGGCCCCTAGCG	ekek-d8-kekee	soossssssssoo ss	1452	1468	1006
673444	CGGCCCCGGCCCCTAGC	ekek-d8-kekee	soossssssssoo ss	1453	1469	1007
673445	CCGGCCCCGGCCCCTAG	ekek-d8-kekee	soossssssssoo ss	1454	1470	1008
673446	CCCGGCCCCGGCCCCTA	ekek-d8-kekee	soossssssssoo ss	1455	1471	1009
673447	ACGCCCCGGCCCCGGCC	ekek-d8-kekee	soossssssssoo ss	1465	1481	1010
673448	CACGCCCCGGCCCCGGC	ekek-d8-kekee	soossssssssoo ss	1466	1482	1011
673449	CCACGCCCCGGCCCCGG	ekek-d8-kekee	soossssssssoo ss	1467	1483	1012
673450	ACCACGCCCCGGCCCCG	ekek-d8-kekee	soossssssssoo ss	1468	1484	1013
673451	GACCACGCCCCGGCCCC	ekek-d8-kekee	soossssssssoo ss	1469	1485	1014
673452	CGACCACGCCCCGGCCC	ekek-d8-kekee	soossssssssoo ss	1470	1486	1015
673453	CCGACCACGCCCCGGCC	ekek-d8-kekee	soossssssssoo ss	1471	1487	1016
673454	CCCGACCACGCCCCGGC	ekek-d8-kekee	soossssssssoo ss	1472	1488	1017
673455	CCCCGACCACGCCCCGG	ekek-d8-kekee	soossssssssoo ss	1473	1489	1018
673456	GCCCCGACCACGCCCCG	ekek-d8-kekee	soossssssssoo ss	1474	1490	1019
673457	CGCCCCGACCACGCCCC	ekek-d8-kekee	soossssssssoo ss	1475	1491	1020
673458	CCGCCCCGACCACGCCC	ekek-d8-kekee	soossssssssoo ss	1476	1492	1021
673459	CCCGCCCCGACCACGCC	ekek-d8-kekee	soossssssssoo ss	1477	1493	1022
673460	GCCCGCCCCGACCACGC	ekek-d8-kekee	soossssssssoo ss	1478	1494	1023
673461	GGCCCGCCCCGACCACG	ekek-d8-kekee	soossssssssoo ss	1479	1495	1024
673462	GGGCCCGCCCCGACCAC	ekek-d8-kekee	soossssssssoo ss	1480	1496	1025
673463	CGGGCCCGCCCCGACCA	ekek-d8-kekee	soossssssssoo ss	1481	1497	1026
673464	CCGGGCCCGCCCCGACC	ekek-d8-kekee	soossssssssoo ss	1482	1498	1027
673465	CCCGGGCCCGCCCCGAC	ekek-d8-kekee	soossssssssoo ss	1483	1499	1028
673466	GCAGCCCCGCCCCGGGC	ekek-d8-kekee	soossssssssoo ss	1505	1521	1029
673467	CGCAGCCCCGCCCCGGG	ekek-d8-kekee	soossssssssoo ss	1506	1522	1030
673468	CCGCAGCCCCGCCCCGG	ekek-d8-kekee	soossssssssoo ss	1507	1523	1031
673469	ACCGCAGCCCCGCCCCG	ekek-d8-kekee	soossssssssoo ss	1508	1524	1032
673470	AACCGCAGCCCCGCCCC	ekek-d8-kekee	soossssssssoo ss	1509	1525	1033
673471	CAACCGCAGCCCCGCCC	ekek-d8-kekee	soossssssssoo ss	1510	1526	1034
673472	GCAACCGCAGCCCCGCC	ekek-d8-kekee	soossssssssoo ss	1511	1527	1035

[0669]

673473	CGCAACCGCAGCCCCGC	ekek-d8-kekee	soossssssssssooss	1512	1528	1036
673474	CCGCAACCGCAGCCCCG	ekek-d8-kekee	soossssssssssooss	1513	1529	1037
673475	ACCGCAACCGCAGCCCC	ekek-d8-kekee	soossssssssssooss	1514	1530	1038
673476	CACCGCAACCGCAGCCC	ekek-d8-kekee	soossssssssssooss	1515	1531	1039
673477	GCACCGCAACCGCAGCC	ekek-d8-kekee	soossssssssssooss	1516	1532	1040
673478	GGCACCGCAACCGCAGC	ekek-d8-kekee	soossssssssssooss	1517	1533	1041
673479	AGGCACCGCAACCGCAG	ekek-d8-kekee	soossssssssssooss	1518	1534	1042
673480	CAGGCACCGCAACCGCA	ekek-d8-kekee	soossssssssssooss	1519	1535	1043
673481	GCAGGCACCGCAACCGC	ekek-d8-kekee	soossssssssssooss	1520	1536	1044
673482	CGCAGGCACCGCAACCG	ekek-d8-kekee	soossssssssssooss	1521	1537	1045
673483	GCGCAGGCACCGCAACC	ekek-d8-kekee	soossssssssssooss	1522	1538	1046
673484	GGCGCAGGCACCGCAAC	ekek-d8-kekee	soossssssssssooss	1523	1539	1047

[0670] 表29

[0671] 靶向SEQ ID NO:2的5-10-5 MOE间隔体

[0672]

ISIS NO	序列	键	SEQ ID NO: 2 起始位点	SEQ ID NO: 2 终止位点	SEQ ID NO
653222	CCACTCGCCACCGCCTGCGC	soooosssssssssssooss	1553	1572	1048
653223	TGCATTCCTAAGCAATGTGT	soooosssssssssssooss	5325	5344	1049
655016	CCCGGCCCCGGCCCCGGCCC	soooosssssssssssooss	1458	1477	1050
655017	CCCCGGCCCCGGCCCCGGCC	soooosssssssssssooss	1459	1478	1051
671081	TTACATCTATAGCACCACTC	soooosssssssssssooss	8110	8129	1052
671082	TCACTCCCTTTTCAGACAAG	soooosssssssssssooss	8140	8159	1053
671083	AACTAAGTTCTGTCTGTGGA	soooosssssssssssooss	8230	8249	1054
671084	ATACAGGACTAAAGTGCTTC	soooosssssssssssooss	14316	14335	1055

[0673] 表30

[0674] 靶向SEQ ID NO:1的5-10-5 MOE间隔体

[0675]

ISIS NO	序列	键	SEQ ID NO: 1 起始位点	SEQ ID NO: 1 终止位点	SEQ ID NO

[0676]

672561	CTCTGACCCTGATCTTCCAT	soooosssssssssssooss	695	714	1056

[0677] 实施例7:C9ORF72反义寡核苷酸处理情况下的体内啮齿动物抑制和耐受性

[0678] 为评估体内C9ORF72表达的抑制耐受性,设计靶向鼠C9ORF72核酸的反义寡核苷酸并且在小鼠和大鼠模型中进行评估。

[0679] ISIS 571883被设计成长度是20个核苷的5-10-5 MOE间隔体,其中中央间隔片段

包含十个2'-脱氧核苷并且侧接5'末端与3'末端上各自包含五个核苷的翼片段。5'翼片段中的各核苷和3'翼片段中的各核苷具有MOE修饰。核苷间键是硫代磷酸酯键。整个间隔体中的所有胞嘧啶残基均是5-甲基胞嘧啶。ISIS 571883在本文中命名为SEQ ID NO:11(从核苷3587000至3625000截短的GENBANK登录号NT_166289.1的互补序列)的鼠C9ORF72基因组序列上具有靶起始位点核苷33704。

[0680] ISIS 603538被设计成长度是20个核苷的5-10-5 MOE间隔体,其中中央间隔片段包含十个2'-脱氧核苷并且侧接5'末端与3'末端上各自包含五个核苷的翼片段。5'翼片段中的各核苷和3'翼片段中的各核苷具有MOE修饰。核苷间键是硫代磷酸酯键或磷酸酯键(Gs Ao Co Co Gs Cs Ts Ts Gs As Gs Ts Ts Ts Gs Co Co Ao Cs A;其中's'表示硫代磷酸酯核苷间键,'o'表示磷酸酯键;并且A、G、C、T表示相关核苷)。整个间隔体中的所有胞嘧啶残基均是5-甲基胞嘧啶。ISIS 603538在本文中命名为SEQ ID NO:12(GENBANK登录号NM_001007702.1)的大鼠C9ORF72 mRNA序列上具有靶起始位点核苷2872。

[0681] 小鼠实验1

[0682] 具有4只C57BL/6小鼠的组各自注射50μg、100μg、300μg、500μg或700μg的经由脑室内快速注射施用的ISIS 571883。具有四只C57/BL6小鼠的对照组类似地用PBS处理。将动物用3%异氟烷麻醉并且放置于立体定位框架中。在将手术部位灭菌之后,将各小鼠使用汉密尔顿注射器(Hamilton syringe)在距离前囟点前后-0.2mm和前囟点背腹侧3mm处注射以上所提到的剂量的ISIS 571883。用缝合线封闭切口。使小鼠恢复14天,其后根据由实验动物护理和使用委员会(Institutional Animal Care and Use Committee)批准的人道方案将动物安乐死。收获脑和脊髓组织并且在液氮中快速冷冻。在冷冻之前,使用小鼠脑切片模具将脑组织横向切割五个切片。

[0683] RNA分析

[0684] 从注射部位后2-3mm的脑切片、脑前侧皮层以及脊髓组织的腰部切片提取RNA,用于分析C9ORF72 mRNA表达。C9ORF72 mRNA表达通过RT-PCR测量。数据提供于表31中。结果表明用增加剂量的ISIS 571883处理引起C9ORF72 mRNA表达的剂量依赖性抑制。

[0685] 还评估了作为CNS毒性的度量的小神经胶质标记物AIF-1的诱导情况。数据提供于表32中。结果表明用增加剂量的ISIS 571883处理不引起显著的AIF-1mRNA表达增加。因此,认为注射ISIS 571883在此模型中是可耐受的。

[0686] 表31

[0687] 与PBS对照相比的C9ORF72 mRNA表达的抑制百分比

[0688]

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

[0689] 表32

[0690] 与PBS对照相比的AIF-1 mRNA表达的表达百分比

[0691]

剂量(μg)	后脑	脊髓
50	102	89
100	105	111
300	107	98
500	131	124
700	122	116

[0692]

[0693] 小鼠实验2

[0694] 具有4个C57BL/6小鼠的组各自以类似于上文所描述的程序注射500μg的经由脑室内快速注射施用的ISIS 571883。具有四个C57/BL6小鼠的对照组类似地用PBS处理。在ICV施用之后在规则时间点测试小鼠。

[0695] 行为分析

[0696] 使用两种用于评估运动行为的标准测定;转棒测定和握力测定。在转棒测定的情况下,测量掉落等待时间。测定的数据提供于表33和34中。结果表明不存在因ISIS 571883的反义抑制或因ICV注射而产生的小鼠运动行为的显著变化。因此,认为C9ORF72的反义抑制在此模型中是可耐受的。

[0697] 表33

[0698] 转棒测定中的掉落等待时间(秒)

[0699]

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

[0700] 表34

[0701] 握力测定中的平均后肢握力(g)

[0702]

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

[0703]

[0704] 大鼠实验

[0705] 具有4只斯普雷格-多利(Sprague-Dawley)大鼠的组各自注射700mg、1,000mg或3,000mg的经由鞘内快速注射施用的ISIS 603538。具有四只斯普雷格-多利大鼠的对照组类

似地用PBS处理。将动物用3％异氟烷麻醉并且放置于立体定位框架中。在将手术部位灭菌之后，将各大鼠向脊椎管中2cm处以50μL冲刷体积注射30μL经由8cm鞘内导管施用的ASO溶液。使大鼠恢复4周，其后根据由实验动物护理和使用委员会批准的人道方案将动物安乐死。

[0706] RNA分析

[0707] 从注射位点后2-3mm的脑切片、脑前侧皮层以及脊髓组织的颈部和腰部切片提取RNA，用于分析C9ORF72 mRNA表达。C9ORF72mRNA表达通过RT-PCR测量。数据提供于表35中。结果表明用增加剂量的ISIS 603538处理引起C9ORF72 mRNA表达的剂量依赖性抑制。

[0708] 还评估了作为CNS毒性的度量的小神经胶质标记物AIF-1的诱导情况。数据提供于表36中。结果表明用增加剂量的ISIS 603538处理不产生显著的AIF-1 mRNA表达增加。因此，认为注射ISIS 603538在此模型中是可耐受的。

[0709] 表35

[0710] 与PBS对照相比的C9ORF72 mRNA表达抑制百分比

[0711]

剂量(μg)	脑(1 mm 切片)	皮层	脊髓(腰部)	脊髓(颈部)
700	21	4	86	74
1000	53	49	88	82
3000	64	62	88	80

[0712] 表36

[0713] 与PBS对照相比的AIF-1 mRNA表达的表达百分比

[0714]

剂量(μg)	脑(1 mm 切片)	皮层	脊髓(腰部)	脊髓(颈部)
700	97	119	98	89
1000	105	113	122	96
3000	109	141	156	115

[0715] 体重分析

[0716] 以规则时间点时间间隔测量大鼠的体重。数据提供于表37中。结果表明用增加剂量的ISIS 603538处理在大鼠的体重方面不具有任何显著变化。

[0717] 表37

[0718] 大鼠的体重(占初始体重的百分比)

[0719]

	剂量(g)	第 1 周	第 2 周	第 3 周	第 4 周	第 5 周
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

[0720] 实施例8：具有混合骨架的5-8-5 MOE间隔体和具有混合骨架的脱氧、MOE以及cEt反义寡核苷酸对C9ORF72的反义抑制

[0721] 将上文的实施例6中所描述的反义寡核苷酸(参见上文的表23和表24)在HepG2细胞中在具有类似培养条件的一系列实验中进行测试。先前在PCT/US2013/065073(要求2012

年10月15日提交的美国申请号61/714,132的优先权)中测试的ISIS 576816用作使用脱氧、MOE以及cEt反义寡核苷酸的研究中的基准寡核苷酸。各实验的结果提供于以下所示的表格中。将以20,000个细胞/孔的密度培养的HepG2细胞使用电穿孔用500nM反义寡核苷酸转染。在约24小时的处理时间之后,从细胞分离RNA并且通过定量实时PCR测量C9ORF72 mRNA水平。人引物探针组RTS3905用于测量作为含有六核苷酸重复的前体mRNA的产物的C9ORF72病原相关mRNA变体。将C9ORF72病原相关mRNA变体的水平标准化为如通过RIBOGREEN®所测量的细胞的总RNA含量。结果表示为相对于未处理的对照细胞的C9ORF72抑制百分比。

[0722] 表38

[0723] 靶向SEQ ID NO:2的具有混合骨架的5-8-5 MOE间隔体与PBS对照相比对C9ORF72病原相关mRNA变体的抑制百分比

[0724]

ISIS NO	序列	键	SEQ ID NO: 2 起始位点	SEQ ID NO: 2 终止位点	抑制%	SEQ ID NO
672581	GTGAGAGCAAGTAGTGGG	sooossssssssssoo ss	1326	1343	11	744
672582	TGTGAGAGCAAGTAGTGG	sooossssssssssoo ss	1327	1344	32	745
672583	CTGTGAGAGCAAGTAGTG	sooossssssssssoo ss	1328	1345	14	746
672584	ACTGTGAGAGCAAGTAGT	sooossssssssssoo ss	1329	1346	1	747
672585	TACTGTGAGAGCAAGTAG	sooossssssssssoo ss	1330	1347	14	748
672586	GTACTGTGAGAGCAAGTA	sooossssssssssoo ss	1331	1348	22	749
672587	AGTACTGTGAGAGCAAGT	sooossssssssssoo ss	1332	1349	0	750
672588	GAGTACTGTGAGAGCAAG	sooossssssssssoo ss	1333	1350	8	751
672589	CGAGTACTGTGAGAGCAA	sooossssssssssoo ss	1334	1351	15	752
672590	GCGAGTACTGTGAGAGCA	sooossssssssssoo ss	1335	1352	13	753
672591	AGCGAGTACTGTGAGAGC	sooossssssssssoo ss	1336	1353	32	754
672592	CAGCGAGTACTGTGAGAG	sooossssssssssoo ss	1337	1354	39	755
672593	TCAGCGAGTACTGTGAGA	sooossssssssssoo ss	1338	1355	15	756
672594	CTCAGCGAGTACTGTGAG	sooossssssssssoo ss	1339	1356	14	757

[0725]

672595	CCTCAGCGAGTACTGTGA	sooossssssssooss	1340	1357	40	758
672596	CCCTCAGCGAGTACTGTG	sooossssssssooss	1341	1358	28	759
672597	ACCCTCAGCGAGTACTGT	sooossssssssooss	1342	1359	30	760
672598	CACCCTCAGCGAGTACTG	sooossssssssooss	1343	1360	46	761
672599	TCACCCTCAGCGAGTACT	sooossssssssooss	1344	1361	40	762
672600	TTCACCCTCAGCGAGTAC	sooossssssssooss	1345	1362	25	763
672601	GTTCACCCTCAGCGAGTA	sooossssssssooss	1346	1363	15	764
672602	TGTTCACCCTCAGCGAGT	sooossssssssooss	1347	1364	35	765
672603	TTGTTCACCCTCAGCGAG	sooossssssssooss	1348	1365	22	766
672604	CTTGTTCACCCTCAGCGA	sooossssssssooss	1349	1366	6	767
672605	TCTTGTTCACCCTCAGCG	sooossssssssooss	1350	1367	26	768
672606	TTCTTGTTCACCCTCAGC	sooossssssssooss	1351	1368	11	769
672607	TTTCTTGTTCACCCTCAG	sooossssssssooss	1352	1369	9	770
672608	TTTTCTTGTTCACCCTCA	sooossssssssooss	1353	1370	36	771
672609	CTTTTCTTGTTCACCCTC	sooossssssssooss	1354	1371	25	772
672610	TCTTTTCTTGTTCACCCT	sooossssssssooss	1355	1372	16	773
672611	GTCTTTTCTTGTTCACCC	sooossssssssooss	1356	1373	45	774
672612	GGTCTTTTCTTGTTCACC	sooossssssssooss	1357	1374	15	775
672613	AGGTCTTTTCTTGTTCAC	sooossssssssooss	1358	1375	10	776
672614	CAGGTCTTTTCTTGTTCA	sooossssssssooss	1359	1376	25	777
672615	TCAGGTCTTTTCTTGTTC	sooossssssssooss	1360	1377	21	778
672616	ATCAGGTCTTTTCTTGTT	sooossssssssooss	1361	1378	15	779
672617	TATCAGGTCTTTTCTTGT	sooossssssssooss	1362	1379	27	780
672618	TTATCAGGTCTTTTCTTG	sooossssssssooss	1363	1380	14	781
672619	TTTATCAGGTCTTTTCTT	sooossssssssooss	1364	1381	46	782
672620	AATCTTTATCAGGTCTTT	sooossssssssooss	1368	1385	31	783
672621	TAATCTTTATCAGGTCTT	sooossssssssooss	1369	1386	12	784
672622	TTAATCTTTATCAGGTCT	sooossssssssooss	1370	1387	27	785
672623	GTTAATCTTTATCAGGTC	sooossssssssooss	1371	1388	9	786
672624	GGTTAATCTTTATCAGGT	sooossssssssooss	1372	1389	53	787
672625	TGGTTAATCTTTATCAGG	sooossssssssooss	1373	1390	17	788
672626	CTGGTTAATCTTTATCAG	sooossssssssooss	1374	1391	11	789
67262	TCTGGTTAATCTTTATCA	sooossssssssoo	1375	1392	1	790

[0726]

7		ss			6	
672628	TTCTGGTTAATCTTTATC	sooossssssssooss	1376	1393	22	791
672629	TCCCTCCTTGTTTTCTTC	sooossssssssooss	1391	1408	0	792
672630	TTTCCCTCCTTGTTTTCT	sooossssssssooss	1393	1410	8	793
672631	GTTTCCCTCCTTGTTTTC	sooossssssssooss	1394	1411	0	794
672632	TGTTTCCCTCCTTGTTTT	sooossssssssooss	1395	1412	25	795
672633	TTGTTTCCCTCCTTGTTT	sooossssssssooss	1396	1413	0	796
672634	GTTGTTTCCCTCCTTGTT	sooossssssssooss	1397	1414	10	797
672635	GGTTGTTTCCCTCCTTGT	sooossssssssooss	1398	1415	15	798
672636	CGGTTGTTTCCCTCCTTG	sooossssssssooss	1399	1416	49	799
672637	GCGGTTGTTTCCCTCCTT	sooossssssssooss	1400	1417	49	800
672638	TGCGGTTGTTTCCCTCCT	sooossssssssooss	1401	1418	23	801
672639	CTGCGGTTGTTTCCCTCC	sooossssssssooss	1402	1419	21	802
672640	GCTGCGGTTGTTTCCCTC	sooossssssssooss	1403	1420	52	803
672641	GGCTGCGGTTGTTTCCCT	sooossssssssooss	1404	1421	23	804
672642	AGGCTGCGGTTGTTTCCC	sooossssssssooss	1405	1422	35	805
672643	CAGGCTGCGGTTGTTTCC	sooossssssssooss	1406	1423	22	806
672644	ACAGGCTGCGGTTGTTTC	sooossssssssooss	1407	1424	27	807
672645	TACAGGCTGCGGTTGTTT	sooossssssssooss	1408	1425	21	808
672646	CTACAGGCTGCGGTTGTT	sooossssssssooss	1409	1426	18	809
672647	GCTACAGGCTGCGGTTGT	sooossssssssooss	1410	1427	16	810
672648	TGCTACAGGCTGCGGTTG	sooossssssssooss	1411	1428	10	811
672649	TTGCTACAGGCTGCGGTT	sooossssssssooss	1412	1429	0	812
672650	CTTGCTACAGGCTGCGGT	sooossssssssooss	1413	1430	27	813
672651	GCTTGCTACAGGCTGCGG	sooossssssssooss	1414	1431	53	814
672652	AGCTTGCTACAGGCTGCG	sooossssssssooss	1415	1432	38	815
672653	GAGCTTGCTACAGGCTGC	sooossssssssooss	1416	1433	7	816
672654	AGAGCTTGCTACAGGCTG	sooossssssssooss	1417	1434	7	817
672655	CAGAGCTTGCTACAGGCT	sooossssssssooss	1418	1435	15	818
672656	CCAGAGCTTGCTACAGGC	sooossssssssooss	1419	1436	22	819
672657	TCCAGAGCTTGCTACAGG	sooossssssssooss	1420	1437	43	820
672658	TTCCAGAGCTTGCTACAG	sooossssssssooss	1421	1438	20	821
672659	GTTCCAGAGCTTGCTACA	sooossssssssooss	1422	1439	12	822

[0727]

672660	AGTTCCAGAGCTTGCTAC	sooossssssssooss	1423	1440	11	823
672661	GAGTTCCAGAGCTTGCTA	sooossssssssooss	1424	1441	39	824
672662	TGAGTTCCAGAGCTTGCT	sooossssssssooss	1425	1442	18	825
672663	CTGAGTTCCAGAGCTTGC	sooossssssssooss	1426	1443	26	826
672664	CCTGAGTTCCAGAGCTTG	sooossssssssooss	1427	1444	69	827
672665	TCCTGAGTTCCAGAGCTT	sooossssssssooss	1428	1445	56	828
672666	CTCCTGAGTTCCAGAGCT	sooossssssssooss	1429	1446	28	829
672667	ACTCCTGAGTTCCAGAGC	sooossssssssooss	1430	1447	51	830
672668	GACTCCTGAGTTCCAGAG	sooossssssssooss	1431	1448	39	831
672669	CGACTCCTGAGTTCCAGA	sooossssssssooss	1432	1449	32	832
672670	GCGACTCCTGAGTTCCAG	sooossssssssooss	1433	1450	66	833
672671	CGCGACTCCTGAGTTCCA	sooossssssssooss	1434	1451	67	834
672672	GCGCGACTCCTGAGTTCC	sooossssssssooss	1435	1452	48	835
672673	CGCGCGACTCCTGAGTTC	sooossssssssooss	1436	1453	38	836
672674	GCGCGCGACTCCTGAGTT	sooossssssssooss	1437	1454	53	837
672675	AGCGCGCGACTCCTGAGT	sooossssssssooss	1438	1455	58	838
672676	TAGCGCGCGACTCCTGAG	sooossssssssooss	1439	1456	55	839
672677	CTAGCGCGCGACTCCTGA	sooossssssssooss	1440	1457	47	840
672678	CCTAGCGCGCGACTCCTG	sooossssssssooss	1441	1458	56	841
672679	CCCTAGCGCGCGACTCCT	sooossssssssooss	1442	1459	74	842
672680	CCCCTAGCGCGCGACTCC	sooossssssssooss	1443	1460	43	843
672681	GCCCCTAGCGCGCGACTC	sooossssssssooss	1444	1461	53	844
672682	GGCCCCTAGCGCGCGACT	sooossssssssooss	1445	1462	42	845
672683	CGGCCCCTAGCGCGCGAC	sooossssssssooss	1446	1463	69	846
672684	CCGGCCCCTAGCGCGCGA	sooossssssssooss	1447	1464	29	847
672685	CCCGGCCCCTAGCGCGCG	sooossssssssooss	1448	1465	21	848
672686	CCCCGGCCCCTAGCGCGC	sooossssssssooss	1449	1466	35	849
672687	GCCCCGGCCCCTAGCGCG	sooossssssssooss	1450	1467	41	850
672688	GGCCCCGGCCCCTAGCGC	sooossssssssooss	1451	1468	46	851
672689	CGGCCCCGGCCCCTAGCG	sooossssssssooss	1452	1469	28	852
672690	CCGGCCCCGGCCCCTAGC	sooossssssssooss	1453	1470	33	853
672691	CCCGGCCCCGGCCCCTAG	sooossssssssooss	1454	1471	10	854
67269	CCCCGGCCCCGGCCCCTA	sooossssssssoo	1455	1472	3	855

[0728]

2		ss			5	
672693	ACGCCCCGGCCCCGGCCC	sooossssssssssooss	1464	1481	57	856
672694	CACGCCCCGGCCCCGGCC	sooossssssssssooss	1465	1482	39	857
672695	CCACGCCCCGGCCCCGGC	sooossssssssssooss	1466	1483	48	858
672696	ACCACGCCCCGGCCCCGG	sooossssssssssooss	1467	1484	39	859
672697	GACCACGCCCCGGCCCCG	sooossssssssssooss	1468	1485	54	860
672698	CGACCACGCCCCGGCCCC	sooossssssssssooss	1469	1486	48	861
672699	CCGACCACGCCCCGGCCC	sooossssssssssooss	1470	1487	52	862
672700	CCCGACCACGCCCCGGCC	sooossssssssssooss	1471	1488	67	863
672701	CCCCGACCACGCCCCGGC	sooossssssssssooss	1472	1489	42	864
672702	GCCCCGACCACGCCCCGG	sooossssssssssooss	1473	1490	11	865
672703	CGCCCCGACCACGCCCCG	sooossssssssssooss	1474	1491	23	866
672704	CCGCCCCGACCACGCCCC	sooossssssssssooss	1475	1492	50	867
672705	CCCGCCCCGACCACGCCC	sooossssssssssooss	1476	1493	23	868
672706	GCCCGCCCCGACCACGCC	sooossssssssssooss	1477	1494	24	869
672707	GGCCCGCCCCGACCACGC	sooossssssssssooss	1478	1495	44	870
672708	GGGCCCGCCCCGACCACG	sooossssssssssooss	1479	1496	29	871
672709	CGGGCCCGCCCCGACCAC	sooossssssssssooss	1480	1497	7	872
672710	CCGGGCCCGCCCCGACCA	sooossssssssssooss	1481	1498	30	873
672711	CCCGGGCCCGCCCCGACC	sooossssssssssooss	1482	1499	16	874
672712	CCCCGGGCCCGCCCCGAC	sooossssssssssooss	1483	1500	14	875
672713	AGCCCCGCCCCGGGCCCG	sooossssssssssooss	1502	1519	32	876
672714	CAGCCCCGCCCCGGGCCC	sooossssssssssooss	1503	1520	22	877
672715	GCAGCCCCGCCCCGGGCC	sooossssssssssooss	1504	1521	1	878
672716	CGCAGCCCCGCCCCGGGC	sooossssssssssooss	1505	1522	29	879
672717	CCGCAGCCCCGCCCCGGG	sooossssssssssooss	1506	1523	51	880
672718	ACCGCAGCCCCGCCCCGG	sooossssssssssooss	1507	1524	45	881
672719	AACCGCAGCCCCGCCCCG	sooossssssssssooss	1508	1525	12	882
672720	CAACCGCAGCCCCGCCCC	sooossssssssssooss	1509	1526	7	883
672721	GCAACCGCAGCCCCGCCC	sooossssssssssooss	1510	1527	38	884
672722	CGCAACCGCAGCCCCGCC	sooossssssssssooss	1511	1528	34	885
672723	CCGCAACCGCAGCCCCGC	sooossssssssssooss	1512	1529	58	886
672724	ACCGCAACCGCAGCCCCG	sooossssssssssooss	1513	1530	39	887

[0729]

672725	CACCGCAACCGCAGCCCC	sooossssssssooss	1514	1531	43	888
672726	GCACCGCAACCGCAGCCC	sooossssssssooss	1515	1532	41	889
672727	GGCACCGCAACCGCAGCC	sooossssssssooss	1516	1533	18	890
672728	AGGCACCGCAACCGCAGC	sooossssssssooss	1517	1534	53	891
672729	CAGGCACCGCAACCGCAG	sooossssssssooss	1518	1535	26	892
672730	GCAGGCACCGCAACCGCA	sooossssssssooss	1519	1536	54	893
672731	CGCAGGCACCGCAACCGC	sooossssssssooss	1520	1537	41	894
672732	GCGCAGGCACCGCAACCG	sooossssssssooss	1521	1538	46	895
672733	GGCGCAGGCACCGCAACC	sooossssssssooss	1522	1539	7	896
672734	GGGCGCAGGCACCGCAAC	sooossssssssooss	1523	1540	26	897

[0730] 表39

[0731] 靶向SEQ ID NO:2的具有混合骨架的脱氧、MOE以及cEt反义寡核苷酸与PBS对照相比对C9ORF72病原相关mRNA变体的抑制百分比

[0732]

ISIS NO	序列	化学	键	SEQ ID NO: 2 起始位点	SEQ ID NO: 2 终止位点	抑制%	SEQ ID NO
576816	GCCTTACTCTAGGACCAAGA	eeeee-d10-eeeee	sssssssssssssssssss	7990	8009	71	20
672735	TGAGAGCAAGTAGTGGG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoos	1326	1342	5	898
672736	GTGAGAGCAAGTAGTGG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoos	1327	1343	35	899
672737	TGTGAGAGCAAGTAGTG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoos	1328	1344	0	900
672738	CTGTGAGAGCAAGTAGT	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoos	1329	1345	63	901
672739	ACTGTGAGAGCAAGTAG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoos	1330	1346	0	902
672740	TACTGTGAGAGCAAGTA	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoos	1331	1347	65	903
672741	GTACTGTGAGAGCAAGT	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoos	1332	1348	13	904
672742	AGTACTGTGAGAGCAAG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoos	1333	1349	46	905
672743	GAGTACTGTGAGAGCAA	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoos	1334	1350	55	906
672744	CGAGTACTGTGAGAGCA	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoos	1335	1351	76	907
672745	GCGAGTACTGTGAGAGC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoos	1336	1352	11	908
672746	AGCGAGTACTGTGAGAG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoos	1337	1353	11	909
67274	CAGCGAGTACTGTGAGA	eeekk-d7-kkee	soossssssssoos	1338	1354	5	910

[0733]

7		e	s			1	
672748	TCAGCGAGTACTGTGAG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoooss	1339	1355	20	911
672749	CTCAGCGAGTACTGTGA	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoooss	1340	1356	12	912
672750	CCTCAGCGAGTACTGTG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoooss	1341	1357	2	913
672751	CCCTCAGCGAGTACTGT	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoooss	1342	1358	39	914
672752	ACCCTCAGCGAGTACTG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoooss	1343	1359	27	915
672753	CACCCTCAGCGAGTACT	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoooss	1344	1360	33	916
672754	TCACCCTCAGCGAGTAC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoooss	1345	1361	0	917
672755	TTCACCCTCAGCGAGTA	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoooss	1346	1362	13	918
672756	GTTCACCCTCAGCGAGT	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoooss	1347	1363	45	919
672757	TGTTCACCCTCAGCGAG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoooss	1348	1364	11	920
672758	TTGTTCACCCTCAGCGA	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoooss	1349	1365	0	921
672759	CTTGTTCACCCTCAGCG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoooss	1350	1366	12	922
672760	TCTTGTTCACCCTCAGC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoooss	1351	1367	21	923
672761	TTCTTGTTCACCCTCAG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoooss	1352	1368	0	924
672762	TTTCTTGTTCACCCTCA	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoooss	1353	1369	34	925
672763	TTTTCTTGTTCACCCTC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoooss	1354	1370	16	926
672764	CTTTTCTTGTTCACCCT	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoooss	1355	1371	2	927
672765	TCTTTTCTTGTTCACCC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoooss	1356	1372	24	928
672766	GTCTTTTCTTGTTCACC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoooss	1357	1373	28	929
672767	GGTCTTTTCTTGTTCAC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoooss	1358	1374	30	930
672768	AGGTCTTTTCTTGTTCA	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoooss	1359	1375	14	931
672769	CAGGTCTTTTCTTGTTC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoooss	1360	1376	20	932
672770	TCAGGTCTTTTCTTGTT	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoooss	1361	1377	2	933
672771	ATCAGGTCTTTTCTTGT	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoooss	1362	1378	0	934
672772	TATCAGGTCTTTTCTTG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoooss	1363	1379	23	935
672773	TTATCAGGTCTTTTCTT	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoooss	1364	1380	39	936
672774	ATCTTTATCAGGTCTTT	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoooss	1368	1384	92	937
672775	AATCTTTATCAGGTCTT	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoooss	1369	1385	61	938
672776	TAATCTTTATCAGGTCT	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoooss	1370	1386	2	939
672777	TTAATCTTTATCAGGTC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoooss	1371	1387	33	940
672778	GTTAATCTTTATCAGGT	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoooss	1372	1388	53	941
672779	GGTTAATCTTTATCAGG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoooss	1373	1389	40	942

[0734]

672780	TGGTTAATCTTTATCAG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoooss	1374	1390	26	943
672781	CTGGTTAATCTTTATCA	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoooss	1375	1391	25	944
672782	TCTGGTTAATCTTTATC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoooss	1376	1392	44	945
672783	CCCTCCTTGTTTTCTTC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoooss	1391	1407	37	946
672784	TCCCTCCTTGTTTTCTT	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoooss	1392	1408	10	947
672785	TTCCCTCCTTGTTTTCT	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoooss	1393	1409	0	948
672786	TTTCCCTCCTTGTTTTC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoooss	1394	1410	0	949
672787	GTTTCCCTCCTTGTTTT	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoooss	1395	1411	0	950
672788	TGTTTCCCTCCTTGTTT	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoooss	1396	1412	0	951
672789	TTGTTTCCCTCCTTGTT	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoooss	1397	1413	0	952
672790	GGTTGTTTCCCTCCTTG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoooss	1399	1415	33	953
672791	CGGTTGTTTCCCTCCTT	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoooss	1400	1416	0	954
672792	GCGGTTGTTTCCCTCCT	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoooss	1401	1417	23	955
672793	TGCGGTTGTTTCCCTCC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoooss	1402	1418	0	956
672794	CTGCGGTTGTTTCCCTC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoooss	1403	1419	25	957
672795	GCTGCGGTTGTTTCCCT	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoooss	1404	1420	5	958
672796	GGCTGCGGTTGTTTCCC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoooss	1405	1421	16	959
672797	AGGCTGCGGTTGTTTCC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoooss	1406	1422	7	960
672798	CAGGCTGCGGTTGTTTC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoooss	1407	1423	0	961
672799	ACAGGCTGCGGTTGTTT	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoooss	1408	1424	28	962
672800	TACAGGCTGCGGTTGTT	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoooss	1409	1425	33	963
672801	CTACAGGCTGCGGTTGT	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoooss	1410	1426	53	964
672802	GCTACAGGCTGCGGTTG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoooss	1411	1427	0	965
672803	TGCTACAGGCTGCGGTT	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoooss	1412	1428	0	966
672804	TTGCTACAGGCTGCGGT	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoooss	1413	1429	0	967
672805	CTTGCTACAGGCTGCGG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoooss	1414	1430	1	968
672806	GCTTGCTACAGGCTGCG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoooss	1415	1431	58	969
672807	AGCTTGCTACAGGCTGC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoooss	1416	1432	0	970
672808	GAGCTTGCTACAGGCTG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoooss	1417	1433	0	971
672809	AGAGCTTGCTACAGGCT	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoooss	1418	1434	71	972
672810	CAGAGCTTGCTACAGGC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoooss	1419	1435	18	973
672811	CCAGAGCTTGCTACAGG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoooss	1420	1436	0	974
67281	TCCAGAGCTTGCTACAG	eeekk-d7-kkee	soossssssssoos	1421	1437	1	975

[0735]

2		e	s			9	
672813	TTCCAGAGCTTGCTACA	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoooss	1422	1438	19	976
672814	GTTCCAGAGCTTGCTAC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoooss	1423	1439	0	977
672815	AGTTCCAGAGCTTGCTA	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoooss	1424	1440	0	978
672816	GAGTTCCAGAGCTTGCT	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoooss	1425	1441	14	979
672817	TGAGTTCCAGAGCTTGC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoooss	1426	1442	31	980
672818	CTGAGTTCCAGAGCTTG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoooss	1427	1443	21	981
672819	CCTGAGTTCCAGAGCTT	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoooss	1428	1444	19	982
672820	TCCTGAGTTCCAGAGCT	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoooss	1429	1445	46	983
672821	CTCCTGAGTTCCAGAGC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoooss	1430	1446	7	984
672822	ACTCCTGAGTTCCAGAG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoooss	1431	1447	13	985
672823	GACTCCTGAGTTCCAGA	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoooss	1432	1448	19	986
672824	CGACTCCTGAGTTCCAG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoooss	1433	1449	23	987
672825	GCGACTCCTGAGTTCCA	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoooss	1434	1450	0	988
672826	CGCGACTCCTGAGTTCC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoooss	1435	1451	19	989
672827	GCGCGACTCCTGAGTTC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoooss	1436	1452	31	990
672828	CGCGCGACTCCTGAGTT	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoooss	1437	1453	63	991
672829	GCGCGCGACTCCTGAGT	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoooss	1438	1454	28	992
672830	AGCGCGCGACTCCTGAG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoooss	1439	1455	58	993
672831	TAGCGCGCGACTCCTGA	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoooss	1440	1456	42	994
672832	CTAGCGCGCGACTCCTG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoooss	1441	1457	42	995
672833	CCTAGCGCGCGACTCCT	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoooss	1442	1458	24	996
672834	CCCTAGCGCGCGACTCC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoooss	1443	1459	58	997
672835	CCCCTAGCGCGCGACTC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoooss	1444	1460	40	998
672836	GCCCCTAGCGCGCGACT	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoooss	1445	1461	0	999
672837	GGCCCCTAGCGCGCGAC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoooss	1446	1462	2	1000
672838	CGGCCCCTAGCGCGCGA	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoooss	1447	1463	72	1001
672839	CCGGCCCCTAGCGCGCG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoooss	1448	1464	0	1002
672840	CCCGGCCCCTAGCGCGC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoooss	1449	1465	28	1003
672841	CCCCGGCCCCTAGCGCG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoooss	1450	1466	28	1004
672842	GCCCCGGCCCCTAGCGC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoooss	1451	1467	0	1005
672843	GGCCCCGGCCCCTAGCG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoooss	1452	1468	23	1006
672844	CGGCCCCGGCCCCTAGC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoooss	1453	1469	26	1007

[0736]

672845	CCGGCCCCGGCCCCTAG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoos	1454	1470	24	1008
672846	CCCGGCCCCGGCCCCTA	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoos	1455	1471	9	1009
672847	ACGCCCCGGCCCCGGCC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoos	1465	1481	3	1010
672848	CACGCCCCGGCCCCGGC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoos	1466	1482	19	1011
672849	CCACGCCCCGGCCCCGG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoos	1467	1483	50	1012
672850	ACCACGCCCCGGCCCCG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoos	1468	1484	0	1013
672851	GACCACGCCCCGGCCCC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoos	1469	1485	3	1014
672852	CGACCACGCCCCGGCCC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoos	1470	1486	9	1015
672853	CCGACCACGCCCCGGCC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoos	1471	1487	24	1016
672854	CCCGACCACGCCCCGGC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoos	1472	1488	9	1017
672855	CCCCGACCACGCCCCGG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoos	1473	1489	18	1018
672856	GCCCCGACCACGCCCCG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoos	1474	1490	8	1019
672857	CGCCCCGACCACGCCCC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoos	1475	1491	0	1020
672858	CCGCCCCGACCACGCCC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoos	1476	1492	48	1021
672859	CCCGCCCCGACCACGCC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoos	1477	1493	28	1022
672860	GCCCGCCCCGACCACGC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoos	1478	1494	0	1023
672861	GGCCCGCCCCGACCACG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoos	1479	1495	33	1024
672862	GGGCCCGCCCCGACCAC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoos	1480	1496	32	1025
672863	CGGGCCCGCCCCGACCA	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoos	1481	1497	0	1026
672864	CCGGGCCCGCCCCGACC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoos	1482	1498	0	1027
672865	CCCGGGCCCGCCCCGAC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoos	1483	1499	11	1028
672866	GCAGCCCCGCCCCGGGC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoos	1505	1521	23	1029
672867	CGCAGCCCCGCCCCGGG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoos	1506	1522	26	1030
672868	CCGCAGCCCCGCCCCGG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoos	1507	1523	2	1031
672869	ACCGCAGCCCCGCCCCG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoos	1508	1524	8	1032
672870	AACCGCAGCCCCGCCCC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoos	1509	1525	7	1033
672871	CAACCGCAGCCCCGCCC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoos	1510	1526	1	1034
672872	GCAACCGCAGCCCCGCC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoos	1511	1527	37	1035
672873	CGCAACCGCAGCCCCGC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoos	1512	1528	20	1036
672874	CCGCAACCGCAGCCCCG	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoos	1513	1529	23	1037
672875	ACCGCAACCGCAGCCCC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoos	1514	1530	8	1038
672876	CACCGCAACCGCAGCCC	eeekk-d7-kkeee	soossssssssoos	1515	1531	22	1039
67287	GCACCGCAACCGCAGCC	eeekk-d7-kkee	soossssssssoos	1516	1532	1	1040

[0737]

7		e	s			9	
672878	GGCACCGCAACCGCAGC	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssoos	1517	1533	25	1041
672879	AGGCACCGCAACCGCAG	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssoos	1518	1534	21	1042
672880	CAGGCACCGCAACCGCA	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssoos	1519	1535	12	1043
672881	GCAGGCACCGCAACCGC	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssoos	1520	1536	18	1044
672882	CGCAGGCACCGCAACCG	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssoos	1521	1537	15	1045
672883	GCGCAGGCACCGCAACC	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssoos	1522	1538	0	1046
672884	GGCGCAGGCACCGCAAC	eeekk-d7-kkeee	soosssssssssoos	1523	1539	0	1047

[0738] 实施例9:在HepG2细胞中人C9ORF72 mRNA的剂量依赖性反义抑制

[0739] 选择来自在上文的实施例8中所描述的研究的对C9ORF72mRNA展现显著体外抑制的反义寡核苷酸并且在HepG2细胞中在各种剂量下进行测试。先前在PCT/US2013/065073(要求2012年10月15日提交的美国申请号61/714,132的优先权)中测试的ISIS 576816用作基准寡核苷酸。以20,000个细胞/孔的密度涂铺细胞并且使用电穿孔用0.11μM、0.33μM、1.00μM或3.00μM浓度的反义寡核苷酸转染。在约16小时的处理时间之后,从细胞分离RNA并且通过定量实时PCR测量C9ORF72 mRNA水平。人引物探针组RTS3905用于测量作为含有六核苷酸重复的前体mRNA的产物的C9ORF72病原相关mRNA变体。根据如通过RIBOGREEN®所测量的总RNA含量调节C9ORF72 mRNA水平。结果表示为相对于未处理的对照细胞的C9ORF72水平的抑制百分比。

[0740] 如表39和40中所示,在一些用反义寡核苷酸处理的细胞中,总C9ORF72 mRNA水平以剂量依赖性方式降低。

[0741] 表39

[0742] 在HepG2细胞中C9ORF72病原相关mRNA变体转录物水平的剂量依赖性抑制

[0743]

ISIS No	0.11 μM	0.33 μM	1.00 μM	3.00 μM
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

[0744] 表40

[0745] 在HepG2细胞中C9ORF72病原相关mRNA变体转录物水平的剂量依赖性抑制

[0746]

ISIS No	0.11 μM	0.33 μM	1.00 μM	3.00 μM
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

[0747]

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

[0748] 实施例10:具有混合骨架的脱氧、MOE以及cEt反义寡核苷酸对C9ORF72的反义抑制

[0749] 将在上文的实施例6中所描述的反义寡核苷酸(参见上文的表25-28)在HepG2细胞中在具有类似培养条件的一系列实验中进行测试。先前在PCT/US2013/065073(要求2012年10月15日提交的美国申请号61/714,132的优先权)中测试的ISIS 576816用作使用脱氧、MOE以及cEt反义寡核苷酸的研究的基准寡核苷酸。各实验的结果提供于以下所示的表格中。将以20,000个细胞/孔的密度培养的HepG2细胞使用电穿孔用700nM反义寡核苷酸转染。在约24小时的处理时间之后,从细胞分离RNA并且通过定量实时PCR测量C9ORF72 mRNA水平。人引物探针组RTS3905用于测量作为含有六核苷酸重复的前体mRNA的产物的C9ORF72病原相关mRNA变体。将C9ORF72病原相关mRNA变体的水平标准化为如通过RIBOGREEN®所测量的细胞的总RNA含量。结果表示为相对于未处理的对照细胞的C9ORF72抑制百分比。

[0750] 表41

[0751] 靶向SEQ ID NO:2的具有混合骨架的脱氧、MOE以及cEt反义寡核苷酸与PBS对照相比对C9ORF72病原相关mRNA变体的抑制百分比

[0752]

ISIS NO	序列	化学	键	SEQ ID NO: 2起	SEQ ID NO: 2终	抑制%	SEQ ID NO

[0753]

				始位点	止位点		
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

[0754]

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

[0755]

672947	AGGCTGCGGTTGTTTCC	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1406	1422	24	960
672948	CAGGCTGCGGTTGTTTC	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1407	1423	49	961
672949	ACAGGCTGCGGTTGTTT	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1408	1424	35	962
672950	TACAGGCTGCGGTTGTT	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1409	1425	37	963
672951	CTACAGGCTGCGGTTGT	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1410	1426	4	964
672952	GCTACAGGCTGCGGTTG	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1411	1427	4	965
672953	TGCTACAGGCTGCGGTT	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1412	1428	24	966
672954	TTGCTACAGGCTGCGGT	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1413	1429	8	967
672955	CTTGCTACAGGCTGCGG	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1414	1430	28	968
672956	GCTTGCTACAGGCTGCG	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1415	1431	8	969
672957	AGCTTGCTACAGGCTGC	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1416	1432	5	970
672958	GAGCTTGCTACAGGCTG	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1417	1433	4	971
672959	AGAGCTTGCTACAGGCT	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1418	1434	0	972
672960	CAGAGCTTGCTACAGGC	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1419	1435	12	973
672961	CCAGAGCTTGCTACAGG	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1420	1436	36	974
672962	TCCAGAGCTTGCTACAG	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1421	1437	0	975
672963	TTCCAGAGCTTGCTACA	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1422	1438	11	976
672964	GTTCCAGAGCTTGCTAC	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1423	1439	8	977
672965	AGTTCCAGAGCTTGCTA	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1424	1440	19	978
672966	GAGTTCCAGAGCTTGCT	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1425	1441	48	979
672967	TGAGTTCCAGAGCTTGC	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1426	1442	41	980
672968	CTGAGTTCCAGAGCTTG	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1427	1443	54	981
672969	CCTGAGTTCCAGAGCTT	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1428	1444	58	982
672970	TCCTGAGTTCCAGAGCT	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1429	1445	12	983
672971	CTCCTGAGTTCCAGAGC	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1430	1446	23	984
672972	ACTCCTGAGTTCCAGAG	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1431	1447	30	985
672973	GACTCCTGAGTTCCAGA	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1432	1448	39	986
672974	CGACTCCTGAGTTCCAG	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1433	1449	41	987
672975	GCGACTCCTGAGTTCCA	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1434	1450	31	988
672976	CGCGACTCCTGAGTTCC	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1435	1451	56	989
672977	GCGCGACTCCTGAGTTC	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1436	1452	31	990
672978	CGCGCGACTCCTGAGTT	eekk-d8-kkeee	soossssssssooss	1437	1453	45	991

[0756]

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

[0757]

673011	GGCCCGCCCCGACCACG	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1479	1495	3	1024
673012	GGGCCCGCCCCGACCAC	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1480	1496	21	1025
673013	CGGGCCCGCCCCGACCA	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1481	1497	4	1026
673014	CCGGGCCCGCCCCGACC	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1482	1498	21	1027
673015	CCCGGGCCCGCCCCGAC	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1483	1499	15	1028
673016	GCAGCCCCGCCCCGGGC	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1505	1521	3	1029
673017	CGCAGCCCCGCCCCGGG	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1506	1522	7	1030
673018	CCGCAGCCCCGCCCCGG	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1507	1523	7	1031
673019	ACCGCAGCCCCGCCCCG	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1508	1524	8	1032
673020	AACCGCAGCCCCGCCCC	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1509	1525	42	1033
673021	CAACCGCAGCCCCGCCC	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1510	1526	58	1034
673022	GCAACCGCAGCCCCGCC	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1511	1527	44	1035
673023	CGCAACCGCAGCCCCGC	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1512	1528	46	1036
673024	CCGCAACCGCAGCCCCG	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1513	1529	26	1037
673025	ACCGCAACCGCAGCCCC	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1514	1530	20	1038
673026	CACCGCAACCGCAGCCC	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1515	1531	52	1039
673027	GCACCGCAACCGCAGCC	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1516	1532	22	1040
673028	GGCACCGCAACCGCAGC	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1517	1533	32	1041
673029	AGGCACCGCAACCGCAG	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1518	1534	27	1042
673030	CAGGCACCGCAACCGCA	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1519	1535	32	1043
673031	GCAGGCACCGCAACCGC	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1520	1536	38	1044
673032	CGCAGGCACCGCAACCG	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1521	1537	54	1045
673033	GCGCAGGCACCGCAACC	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1522	1538	24	1046
673034	GGCGCAGGCACCGCAAC	eekk-d8-kkeee	soosssssssssooss	1523	1539	17	1047

[0758] 表42

[0759] 靶向SEQ ID NO:2的具有混合骨架的脱氧、MOE以及cEt反义寡核苷酸与PBS对照相比对C9ORF72病原相关mRNA变体的抑制百分比

[0760]

ISIS NO	序列	化学	键	SEQ ID NO: 2 起始	SEQ ID NO: 2 终止	抑制%	SEQ ID NO

[0761]

				位点	位点		
576816	GCCTTACTCTAGGACCAAGA	eeeee-d10-eeeee	sssssssssssssssssss	7990	8009	75	20
673035	TGAGAGCAAGTAGTGGG	ek-d8-ekekeee	sossssssssoooss	1326	1342	47	898
673036	GTGAGAGCAAGTAGTGG	ek-d8-ekekeee	sossssssssoooss	1327	1343	57	899
673037	TGTGAGAGCAAGTAGTG	ek-d8-ekekeee	sossssssssoooss	1328	1344	39	900
673038	CTGTGAGAGCAAGTAGT	ek-d8-ekekeee	sossssssssoooss	1329	1345	48	901
673039	ACTGTGAGAGCAAGTAG	ek-d8-ekekeee	sossssssssoooss	1330	1346	35	902
673040	TACTGTGAGAGCAAGTA	ek-d8-ekekeee	sossssssssoooss	1331	1347	40	903
673041	GTACTGTGAGAGCAAGT	ek-d8-ekekeee	sossssssssoooss	1332	1348	35	904
673042	AGTACTGTGAGAGCAAG	ek-d8-ekekeee	sossssssssoooss	1333	1349	26	905
673043	GAGTACTGTGAGAGCAA	ek-d8-ekekeee	sossssssssoooss	1334	1350	44	906
673044	CGAGTACTGTGAGAGCA	ek-d8-ekekeee	sossssssssoooss	1335	1351	44	907
673045	GCGAGTACTGTGAGAGC	ek-d8-ekekeee	sossssssssoooss	1336	1352	36	908
673046	AGCGAGTACTGTGAGAG	ek-d8-ekekeee	sossssssssoooss	1337	1353	37	909
673047	CAGCGAGTACTGTGAGA	ek-d8-ekekeee	sossssssssoooss	1338	1354	66	910
673048	TCAGCGAGTACTGTGAG	ek-d8-ekekeee	sossssssssoooss	1339	1355	22	911
673049	CTCAGCGAGTACTGTGA	ek-d8-ekekeee	sossssssssoooss	1340	1356	49	912
673050	CCTCAGCGAGTACTGTG	ek-d8-ekekeee	sossssssssoooss	1341	1357	53	913
673051	CCCTCAGCGAGTACTGT	ek-d8-ekekeee	sossssssssoooss	1342	1358	52	914
673052	ACCCTCAGCGAGTACTG	ek-d8-ekekeee	sossssssssoooss	1343	1359	20	915
673053	CACCCTCAGCGAGTACT	ek-d8-ekekeee	sossssssssoooss	1344	1360	66	916
673054	TCACCCTCAGCGAGTAC	ek-d8-ekekeee	sossssssssoooss	1345	1361	50	917
673055	TTCACCCTCAGCGAGTA	ek-d8-ekekeee	sossssssssoooss	1346	1362	35	918
673056	GTTCACCCTCAGCGAGT	ek-d8-ekekeee	sossssssssoooss	1347	1363	46	919
673057	TGTTCACCCTCAGCGAG	ek-d8-ekekeee	sossssssssoooss	1348	1364	51	920
673058	TTGTTCACCCTCAGCGA	ek-d8-ekekeee	sossssssssoooss	1349	1365	57	921
673059	CTTGTTCACCCTCAGCG	ek-d8-ekekeee	sossssssssoooss	1350	1366	50	922
673060	TCTTGTTCACCCTCAGC	ek-d8-ekekeee	sossssssssoooss	1351	1367	41	923
673061	TTCTTGTTCACCCTCAG	ek-d8-ekekeee	sossssssssoooss	1352	1368	14	924
673062	TTTCTTGTTCACCCTCA	ek-d8-ekekeee	sossssssssoooss	1353	1369	28	925
673063	TTTTCTTGTTCACCCTC	ek-d8-ekekeee	sossssssssoooss	1354	1370	38	926
673064	CTTTTCTTGTTCACCCT	ek-d8-ekekeee	sossssssssoooss	1355	1371	38	927

[0762]

673065	TCTTTTCTTGTTCACCC	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1356	1372	30	928
673066	GTCTTTTCTTGTTCACC	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1357	1373	47	929
673067	GGTCTTTTCTTGTTCAC	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1358	1374	63	930
673068	AGGTCTTTTCTTGTTCA	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1359	1375	71	931
673069	CAGGTCTTTTCTTGTTC	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1360	1376	41	932
673070	TCAGGTCTTTTCTTGTT	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1361	1377	24	933
673071	ATCAGGTCTTTTCTTGT	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1362	1378	53	934
673072	TATCAGGTCTTTTCTTG	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1363	1379	44	935
673073	TTATCAGGTCTTTTCTT	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1364	1380	28	936
673074	ATCTTTATCAGGTCTTT	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1368	1384	57	937
673075	AATCTTTATCAGGTCTT	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1369	1385	49	938
673076	TAATCTTTATCAGGTCT	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1370	1386	40	939
673077	TTAATCTTTATCAGGTC	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1371	1387	33	940
673078	GTTAATCTTTATCAGGT	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1372	1388	46	941
673079	GGTTAATCTTTATCAGG	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1373	1389	87	942
673080	TGGTTAATCTTTATCAG	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1374	1390	35	943
673081	CTGGTTAATCTTTATCA	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1375	1391	56	944
673082	TCTGGTTAATCTTTATC	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1376	1392	59	945
673083	CCCTCCTTGTTTTCTTC	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1391	1407	11	946
673084	TCCCTCCTTGTTTTCTT	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1392	1408	10	947
673085	TTCCCTCCTTGTTTTCT	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1393	1409	8	948
673086	TTTCCCTCCTTGTTTTC	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1394	1410	26	949
673087	GTTTCCCTCCTTGTTTT	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1395	1411	25	950
673088	TGTTTCCCTCCTTGTTT	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1396	1412	62	951
673089	TTGTTTCCCTCCTTGTT	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1397	1413	51	952
673090	GGTTGTTTCCCTCCTTG	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1399	1415	34	953
673091	CGGTTGTTTCCCTCCTT	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1400	1416	13	954
673092	GCGGTTGTTTCCCTCCT	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1401	1417	37	955
673093	TGCGGTTGTTTCCCTCC	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1402	1418	49	956
673094	CTGCGGTTGTTTCCCTC	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1403	1419	15	957
673095	GCTGCGGTTGTTTCCCT	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1404	1420	17	958
673096	GGCTGCGGTTGTTTCCC	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1405	1421	33	959

[0763]

673097	AGGCTGCGGTTGTTTCC	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1406	1422	43	960
673098	CAGGCTGCGGTTGTTTC	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1407	1423	53	961
673099	ACAGGCTGCGGTTGTTT	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1408	1424	21	962
673100	TACAGGCTGCGGTTGTT	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1409	1425	23	963
673101	CTACAGGCTGCGGTTGT	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1410	1426	16	964
673102	GCTACAGGCTGCGGTTG	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1411	1427	24	965
673103	TGCTACAGGCTGCGGTT	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1412	1428	41	966
673104	TTGCTACAGGCTGCGGT	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1413	1429	30	967
673105	CTTGCTACAGGCTGCGG	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1414	1430	13	968
673106	GCTTGCTACAGGCTGCG	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1415	1431	7	969
673107	AGCTTGCTACAGGCTGC	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1416	1432	7	970
673108	GAGCTTGCTACAGGCTG	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1417	1433	23	971
673109	AGAGCTTGCTACAGGCT	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1418	1434	38	972
673110	CAGAGCTTGCTACAGGC	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1419	1435	22	973
673111	CCAGAGCTTGCTACAGG	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1420	1436	14	974
673112	TCCAGAGCTTGCTACAG	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1421	1437	11	975
673113	TTCCAGAGCTTGCTACA	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1422	1438	24	976
673114	GTTCCAGAGCTTGCTAC	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1423	1439	37	977
673115	AGTTCCAGAGCTTGCTA	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1424	1440	34	978
673116	GAGTTCCAGAGCTTGCT	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1425	1441	21	979
673117	TGAGTTCCAGAGCTTGC	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1426	1442	47	980
673118	CTGAGTTCCAGAGCTTG	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1427	1443	27	981
673119	CCTGAGTTCCAGAGCTT	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1428	1444	44	982
673120	TCCTGAGTTCCAGAGCT	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1429	1445	39	983
673121	CTCCTGAGTTCCAGAGC	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1430	1446	37	984
673122	ACTCCTGAGTTCCAGAG	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1431	1447	40	985
673123	GACTCCTGAGTTCCAGA	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1432	1448	26	986
673124	CGACTCCTGAGTTCCAG	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1433	1449	36	987
673125	GCGACTCCTGAGTTCCA	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1434	1450	55	988
673126	CGCGACTCCTGAGTTCC	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1435	1451	55	989
673127	GCGCGACTCCTGAGTTC	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1436	1452	64	990
673128	CGCGCGACTCCTGAGTT	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1437	1453	59	991

[0764]

673129	GCGCGCGACTCCTGAGT	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1438	1454	42	992
673130	AGCGCGCGACTCCTGAG	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1439	1455	60	993
673131	TAGCGCGCGACTCCTGA	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1440	1456	59	994
673132	CTAGCGCGCGACTCCTG	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1441	1457	49	995
673133	CCTAGCGCGCGACTCCT	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1442	1458	62	996
673134	CCCTAGCGCGCGACTCC	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1443	1459	62	997
673135	CCCCTAGCGCGCGACTC	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1444	1460	65	998
673136	GCCCCTAGCGCGCGACT	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1445	1461	27	999
673137	GGCCCCTAGCGCGCGAC	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1446	1462	6	1000
673138	CGGCCCCTAGCGCGCGA	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1447	1463	26	1001
673139	CCGGCCCCTAGCGCGCG	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1448	1464	15	1002
673140	CCCGGCCCCTAGCGCGC	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1449	1465	24	1003
673141	CCCCGGCCCCTAGCGCG	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1450	1466	27	1004
673142	GCCCCGGCCCCTAGCGC	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1451	1467	28	1005
673143	GGCCCCGGCCCCTAGCG	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1452	1468	28	1006
673144	CGGCCCCGGCCCCTAGC	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1453	1469	49	1007
673145	CCGGCCCCGGCCCCTAG	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1454	1470	24	1008
673146	CCCGGCCCCGGCCCCTA	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1455	1471	32	1009
673147	ACGCCCCGGCCCCGGCC	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1465	1481	12	1010
673148	CACGCCCCGGCCCCGGC	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1466	1482	4	1011
673149	CCACGCCCCGGCCCCGG	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1467	1483	18	1012
673150	ACCACGCCCCGGCCCCG	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1468	1484	5	1013
673151	GACCACGCCCCGGCCCC	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1469	1485	20	1014
673152	CGACCACGCCCCGGCCC	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1470	1486	52	1015
673153	CCGACCACGCCCCGGCC	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1471	1487	4	1016
673154	CCCGACCACGCCCCGGC	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1472	1488	9	1017
673155	CCCCGACCACGCCCCGG	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1473	1489	23	1018
673156	GCCCCGACCACGCCCCG	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1474	1490	9	1019
673157	CGCCCCGACCACGCCCC	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1475	1491	22	1020
673158	CCGCCCCGACCACGCCC	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1476	1492	27	1021
673159	CCCGCCCCGACCACGCC	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1477	1493	49	1022
673160	GCCCGCCCCGACCACGC	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1478	1494	33	1023

[0765]

673161	GGCCCGCCCCGACCACG	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1479	1495	7	1024
673162	GGGCCCGCCCCGACCAC	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1480	1496	8	1025
673163	CGGGCCCGCCCCGACCA	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1481	1497	12	1026
673164	CCGGGCCCGCCCCGACC	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1482	1498	2	1027
673165	CCCGGGCCCGCCCCGAC	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1483	1499	13	1028
673166	GCAGCCCCGCCCCGGGC	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1505	1521	7	1029
673167	CGCAGCCCCGCCCCGGG	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1506	1522	14	1030
673168	CCGCAGCCCCGCCCCGG	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1507	1523	17	1031
673169	ACCGCAGCCCCGCCCCG	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1508	1524	44	1032
673170	AACCGCAGCCCCGCCCC	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1509	1525	40	1033
673171	CAACCGCAGCCCCGCCC	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1510	1526	45	1034
673172	GCAACCGCAGCCCCGCC	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1511	1527	28	1035
673173	CGCAACCGCAGCCCCGC	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1512	1528	31	1036
673174	CCGCAACCGCAGCCCCG	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1513	1529	38	1037
673175	ACCGCAACCGCAGCCCC	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1514	1530	47	1038
673176	CACCGCAACCGCAGCCC	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1515	1531	37	1039
673177	GCACCGCAACCGCAGCC	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1516	1532	41	1040
673178	GGCACCGCAACCGCAGC	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1517	1533	34	1041
673179	AGGCACCGCAACCGCAG	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1518	1534	19	1042
673180	CAGGCACCGCAACCGCA	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1519	1535	36	1043
673181	GCAGGCACCGCAACCGC	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1520	1536	33	1044
673182	CGCAGGCACCGCAACCG	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1521	1537	37	1045
673183	GCGCAGGCACCGCAACC	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1522	1538	6	1046
673184	GGCGCAGGCACCGCAAC	ek-d8-ekekeee	sossssssssooos s	1523	1539	11	1047

[0766] 表43

[0767] 靶向SEQ ID NO:2的具有混合骨架的脱氧、MOE以及cEt反义寡核苷酸与PBS对照相比对C9ORF72病原相关mRNA变体的抑制百分比

[0768]

ISIS NO	序列	化学	键	SEQ ID NO: 2起	SEQ ID NO: 2终	抑制%	SEQ ID NO

[0769]

				始位点	止位点		
576816	GCCTTACTCTAGGACCAAGA	eeeee-d10-eeeee	sssssssssssssssss	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	soosssssssssooss	1349	1365	51	921
673209	CTTGTTCACCCTCAGCG	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1350	1366	49	922
673210	TCTTGTTCACCCTCAGC	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1351	1367	61	923
673211	TTCTTGTTCACCCTCAG	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1352	1368	49	924
673212	TTTCTTGTTCACCCTCA	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1353	1369	42	925
673213	TTTTCTTGTTCACCCTC	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1354	1370	36	926
673214	CTTTTCTTGTTCACCCT	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1355	1371	41	927

[0770]

673215	TCTTTTCTTGTTCACCC	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1356	1372	41	928
673216	GTCTTTTCTTGTTCACC	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1357	1373	36	929
673217	GGTCTTTTCTTGTTCAC	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1358	1374	29	930
673218	AGGTCTTTTCTTGTTCA	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1359	1375	50	931
673219	CAGGTCTTTTCTTGTTC	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1360	1376	60	932
673220	TCAGGTCTTTTCTTGTT	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1361	1377	34	933
673221	ATCAGGTCTTTTCTTGT	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1362	1378	33	934
673222	TATCAGGTCTTTTCTTG	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1363	1379	31	935
673223	TTATCAGGTCTTTTCTT	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1364	1380	10	936
673224	ATCTTTATCAGGTCTTT	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	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	soosssssssssooss	1401	1417	21	955
673243	TGCGGTTGTTTCCCTCC	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1402	1418	24	956
673244	CTGCGGTTGTTTCCCTC	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1403	1419	41	957
673245	GCTGCGGTTGTTTCCCT	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1404	1420	23	958
673246	GGCTGCGGTTGTTTCCC	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1405	1421	39	959

[0771]

673247	AGGCTGCGGTTGTTTCC	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1406	1422	50	960
673248	CAGGCTGCGGTTGTTTC	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1407	1423	32	961
673249	ACAGGCTGCGGTTGTTT	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1408	1424	28	962
673250	TACAGGCTGCGGTTGTT	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1409	1425	41	963
673251	CTACAGGCTGCGGTTGT	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1410	1426	18	964
673252	GCTACAGGCTGCGGTTG	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1411	1427	28	965
673253	TGCTACAGGCTGCGGTT	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1412	1428	28	966
673254	TTGCTACAGGCTGCGGT	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1413	1429	9	967
673255	CTTGCTACAGGCTGCGG	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1414	1430	34	968
673256	GCTTGCTACAGGCTGCG	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1415	1431	28	969
673257	AGCTTGCTACAGGCTGC	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1416	1432	25	970
673258	GAGCTTGCTACAGGCTG	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1417	1433	23	971
673259	AGAGCTTGCTACAGGCT	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1418	1434	0	972
673260	CAGAGCTTGCTACAGGC	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1419	1435	4	973
673261	CCAGAGCTTGCTACAGG	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1420	1436	40	974
673262	TCCAGAGCTTGCTACAG	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1421	1437	35	975
673263	TTCCAGAGCTTGCTACA	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1422	1438	23	976
673264	GTTCCAGAGCTTGCTAC	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1423	1439	36	977
673265	AGTTCCAGAGCTTGCTA	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1424	1440	54	978
673266	GAGTTCCAGAGCTTGCT	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1425	1441	32	979
673267	TGAGTTCCAGAGCTTGC	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1426	1442	32	980
673268	CTGAGTTCCAGAGCTTG	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1427	1443	44	981
673269	CCTGAGTTCCAGAGCTT	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1428	1444	70	982
673270	TCCTGAGTTCCAGAGCT	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1429	1445	43	983
673271	CTCCTGAGTTCCAGAGC	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1430	1446	41	984
673272	ACTCCTGAGTTCCAGAG	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1431	1447	23	985
673273	GACTCCTGAGTTCCAGA	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1432	1448	48	986
673274	CGACTCCTGAGTTCCAG	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1433	1449	34	987
673275	GCGACTCCTGAGTTCCA	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1434	1450	64	988
673276	CGCGACTCCTGAGTTCC	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1435	1451	65	989
673277	GCGCGACTCCTGAGTTC	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1436	1452	62	990
673278	CGCGCGACTCCTGAGTT	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1437	1453	45	991

[0772]

673279	GCGCGCGACTCCTGAGT	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1438	1454	52	992
673280	AGCGCGCGACTCCTGAG	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1439	1455	65	993
673281	TAGCGCGCGACTCCTGA	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1440	1456	89	994
673282	CTAGCGCGCGACTCCTG	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1441	1457	69	995
673283	CCTAGCGCGCGACTCCT	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1442	1458	68	996
673284	CCCTAGCGCGCGACTCC	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1443	1459	73	997
673285	CCCCTAGCGCGCGACTC	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1444	1460	70	998
673286	GCCCCTAGCGCGCGACT	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1445	1461	45	999
673287	GGCCCCTAGCGCGCGAC	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1446	1462	33	1000
673288	CGGCCCCTAGCGCGCGA	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1447	1463	29	1001
673289	CCGGCCCCTAGCGCGCG	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1448	1464	0	1002
673290	CCCGGCCCCTAGCGCGC	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1449	1465	31	1003
673291	CCCCGGCCCCTAGCGCG	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1450	1466	28	1004
673292	GCCCCGGCCCCTAGCGC	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1451	1467	12	1005
673293	GGCCCCGGCCCCTAGCG	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1452	1468	29	1006
673294	CGGCCCCGGCCCCTAGC	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1453	1469	39	1007
673295	CCGGCCCCGGCCCCTAG	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1454	1470	28	1008
673296	CCCGGCCCCGGCCCCTA	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1455	1471	4	1009
673297	ACGCCCCGGCCCCGGCC	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1465	1481	17	1010
673298	CACGCCCCGGCCCCGGC	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1466	1482	35	1011
673299	CCACGCCCCGGCCCCGG	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1467	1483	28	1012
673300	ACCACGCCCCGGCCCCG	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1468	1484	21	1013
673301	GACCACGCCCCGGCCCC	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1469	1485	28	1014
673302	CGACCACGCCCCGGCCC	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1470	1486	46	1015
673303	CCGACCACGCCCCGGCC	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1471	1487	40	1016
673304	CCCGACCACGCCCCGGC	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1472	1488	16	1017
673305	CCCCGACCACGCCCCGG	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1473	1489	11	1018
673306	GCCCCGACCACGCCCCG	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1474	1490	13	1019
673307	CGCCCCGACCACGCCCC	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1475	1491	43	1020
673308	CCGCCCCGACCACGCCC	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1476	1492	20	1021
673309	CCCGCCCCGACCACGCC	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1477	1493	16	1022
673310	GCCCGCCCCGACCACGC	keke-d8-ekeke	soosssssssssooss	1478	1494	44	1023

[0773]

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

[0774] 表44

[0775] 靶向SEQ ID NO:2的具有混合骨架的脱氧、MOE以及cEt反义寡核苷酸与PBS对照相比对C9ORF72病原相关mRNA变体的抑制百分比

[0776]

ISIS NO	序列	化学	键	SEQ ID NO:2起	SEQ ID NO:2终	抑制%	SEQ ID NO

[0777]

				始位点	止位点		
576816	GCCTTACTCTAGGACCAAGA	eeeee-d10-eeeee	sssssssssssssssss	7990	8009	60	20
673335	TGAGAGCAAGTAGTGGG	ekek-d8-kekee	soossssssssoos s	1326	1342	28	898
673336	GTGAGAGCAAGTAGTGG	ekek-d8-kekee	soossssssssoos s	1327	1343	27	899
673337	TGTGAGAGCAAGTAGTG	ekek-d8-kekee	soossssssssoos s	1328	1344	32	900
673338	CTGTGAGAGCAAGTAGT	ekek-d8-kekee	soossssssssoos s	1329	1345	43	901
673339	ACTGTGAGAGCAAGTAG	ekek-d8-kekee	soossssssssoos s	1330	1346	22	902
673340	TACTGTGAGAGCAAGTA	ekek-d8-kekee	soossssssssoos s	1331	1347	20	903
673341	GTACTGTGAGAGCAAGT	ekek-d8-kekee	soossssssssoos s	1332	1348	53	904
673342	AGTACTGTGAGAGCAAG	ekek-d8-kekee	soossssssssoos s	1333	1349	20	905
673343	GAGTACTGTGAGAGCAA	ekek-d8-kekee	soossssssssoos s	1334	1350	50	906
673344	CGAGTACTGTGAGAGCA	ekek-d8-kekee	soossssssssoos s	1335	1351	45	907
673345	GCGAGTACTGTGAGAGC	ekek-d8-kekee	soossssssssoos s	1336	1352	45	908
673346	AGCGAGTACTGTGAGAG	ekek-d8-kekee	soossssssssoos s	1337	1353	53	909
673347	CAGCGAGTACTGTGAGA	ekek-d8-kekee	soossssssssoos s	1338	1354	35	910
673348	TCAGCGAGTACTGTGAG	ekek-d8-kekee	soossssssssoos s	1339	1355	36	911
673349	CTCAGCGAGTACTGTGA	ekek-d8-kekee	soossssssssoos s	1340	1356	19	912
673350	CCTCAGCGAGTACTGTG	ekek-d8-kekee	soossssssssoos s	1341	1357	21	913
673351	CCCTCAGCGAGTACTGT	ekek-d8-kekee	soossssssssoos s	1342	1358	46	914
673352	ACCCTCAGCGAGTACTG	ekek-d8-kekee	soossssssssoos s	1343	1359	43	915
673353	CACCCTCAGCGAGTACT	ekek-d8-kekee	soossssssssoos s	1344	1360	46	916
673354	TCACCCTCAGCGAGTAC	ekek-d8-kekee	soossssssssoos s	1345	1361	40	917
673355	TTCACCCTCAGCGAGTA	ekek-d8-kekee	soossssssssoos s	1346	1362	33	918
673356	GTTCACCCTCAGCGAGT	ekek-d8-kekee	soossssssssoos s	1347	1363	11	919
673357	TGTTCACCCTCAGCGAG	ekek-d8-kekee	soossssssssoos s	1348	1364	34	920
673358	TTGTTCACCCTCAGCGA	ekek-d8-kekee	soossssssssoos s	1349	1365	47	921
673359	CTTGTTCACCCTCAGCG	ekek-d8-kekee	soossssssssoos s	1350	1366	54	922
673360	TCTTGTTCACCCTCAGC	ekek-d8-kekee	soossssssssoos s	1351	1367	26	923
673361	TTCTTGTTCACCCTCAG	ekek-d8-kekee	soossssssssoos s	1352	1368	36	924
673362	TTTCTTGTTCACCCTCA	ekek-d8-kekee	soossssssssoos s	1353	1369	29	925
673363	TTTTCTTGTTCACCCTC	ekek-d8-kekee	soossssssssoos s	1354	1370	29	926
673364	CTTTTCTTGTTCACCCT	ekek-d8-kekee	soossssssssoos s	1355	1371	23	927

[0778]

673365	TCTTTTCTTGTTCACCC	ekek-d8-kekee	soossssssssoos	1356	1372	36	928
673366	GTCTTTTCTTGTTCACC	ekek-d8-kekee	soossssssssoos	1357	1373	27	929
673367	GGTCTTTTCTTGTTCAC	ekek-d8-kekee	soossssssssoos	1358	1374	21	930
673368	AGGTCTTTTCTTGTTCA	ekek-d8-kekee	soossssssssoos	1359	1375	29	931
673369	CAGGTCTTTTCTTGTTC	ekek-d8-kekee	soossssssssoos	1360	1376	65	932
673370	TCAGGTCTTTTCTTGTT	ekek-d8-kekee	soossssssssoos	1361	1377	2	933
673371	ATCAGGTCTTTTCTTGT	ekek-d8-kekee	soossssssssoos	1362	1378	23	934
673372	TATCAGGTCTTTTCTTG	ekek-d8-kekee	soossssssssoos	1363	1379	40	935
673373	TTATCAGGTCTTTTCTT	ekek-d8-kekee	soossssssssoos	1364	1380	13	936
673374	ATCTTTATCAGGTCTTT	ekek-d8-kekee	soossssssssoos	1368	1384	76	937
673375	AATCTTTATCAGGTCTT	ekek-d8-kekee	soossssssssoos	1369	1385	62	938
673376	TAATCTTTATCAGGTCT	ekek-d8-kekee	soossssssssoos	1370	1386	39	939
673377	TTAATCTTTATCAGGTC	ekek-d8-kekee	soossssssssoos	1371	1387	71	940
673378	GTTAATCTTTATCAGGT	ekek-d8-kekee	soossssssssoos	1372	1388	61	941
673379	GGTTAATCTTTATCAGG	ekek-d8-kekee	soossssssssoos	1373	1389	74	942
673380	TGGTTAATCTTTATCAG	ekek-d8-kekee	soossssssssoos	1374	1390	24	943
673381	CTGGTTAATCTTTATCA	ekek-d8-kekee	soossssssssoos	1375	1391	32	944
673382	TCTGGTTAATCTTTATC	ekek-d8-kekee	soossssssssoos	1376	1392	38	945
673383	CCCTCCTTGTTTTCTTC	ekek-d8-kekee	soossssssssoos	1391	1407	21	946
673384	TCCCTCCTTGTTTTCTT	ekek-d8-kekee	soossssssssoos	1392	1408	0	947
673385	TTCCCTCCTTGTTTTCT	ekek-d8-kekee	soossssssssoos	1393	1409	0	948
673386	TTTCCCTCCTTGTTTTC	ekek-d8-kekee	soossssssssoos	1394	1410	5	949
673387	GTTTCCCTCCTTGTTTT	ekek-d8-kekee	soossssssssoos	1395	1411	0	950
673388	TGTTTCCCTCCTTGTTT	ekek-d8-kekee	soossssssssoos	1396	1412	0	951
673389	TTGTTTCCCTCCTTGTT	ekek-d8-kekee	soossssssssoos	1397	1413	22	952
673390	GGTTGTTTCCCTCCTTG	ekek-d8-kekee	soossssssssoos	1399	1415	55	953
673391	CGGTTGTTTCCCTCCTT	ekek-d8-kekee	soossssssssoos	1400	1416	25	954
673392	GCGGTTGTTTCCCTCCT	ekek-d8-kekee	soossssssssoos	1401	1417	19	955
673393	TGCGGTTGTTTCCCTCC	ekek-d8-kekee	soossssssssoos	1402	1418	0	956
673394	CTGCGGTTGTTTCCCTC	ekek-d8-kekee	soossssssssoos	1403	1419	13	957
673395	GCTGCGGTTGTTTCCCT	ekek-d8-kekee	soossssssssoos	1404	1420	19	958
673396	GGCTGCGGTTGTTTCCC	ekek-d8-kekee	soossssssssoos	1405	1421	27	959

[0779]

673397	AGGCTGCGGTTGTTTCC	ekek-d8-kekee	soossssssssoos	1406	1422	13	960
673398	CAGGCTGCGGTTGTTTC	ekek-d8-kekee	soossssssssoos	1407	1423	22	961
673399	ACAGGCTGCGGTTGTTT	ekek-d8-kekee	soossssssssoos	1408	1424	5	962
673400	TACAGGCTGCGGTTGTT	ekek-d8-kekee	soossssssssoos	1409	1425	0	963
673401	CTACAGGCTGCGGTTGT	ekek-d8-kekee	soossssssssoos	1410	1426	0	964
673402	GCTACAGGCTGCGGTTG	ekek-d8-kekee	soossssssssoos	1411	1427	39	965
673403	TGCTACAGGCTGCGGTT	ekek-d8-kekee	soossssssssoos	1412	1428	20	966
673404	TTGCTACAGGCTGCGGT	ekek-d8-kekee	soossssssssoos	1413	1429	24	967
673405	CTTGCTACAGGCTGCGG	ekek-d8-kekee	soossssssssoos	1414	1430	0	968
673406	GCTTGCTACAGGCTGCG	ekek-d8-kekee	soossssssssoos	1415	1431	18	969
673407	AGCTTGCTACAGGCTGC	ekek-d8-kekee	soossssssssoos	1416	1432	3	970
673408	GAGCTTGCTACAGGCTG	ekek-d8-kekee	soossssssssoos	1417	1433	13	971
673409	AGAGCTTGCTACAGGCT	ekek-d8-kekee	soossssssssoos	1418	1434	29	972
673410	CAGAGCTTGCTACAGGC	ekek-d8-kekee	soossssssssoos	1419	1435	22	973
673411	CCAGAGCTTGCTACAGG	ekek-d8-kekee	soossssssssoos	1420	1436	24	974
673412	TCCAGAGCTTGCTACAG	ekek-d8-kekee	soossssssssoos	1421	1437	4	975
673413	TTCCAGAGCTTGCTACA	ekek-d8-kekee	soossssssssoos	1422	1438	0	976
673414	GTTCCAGAGCTTGCTAC	ekek-d8-kekee	soossssssssoos	1423	1439	19	977
673415	AGTTCCAGAGCTTGCTA	ekek-d8-kekee	soossssssssoos	1424	1440	0	978
673416	GAGTTCCAGAGCTTGCT	ekek-d8-kekee	soossssssssoos	1425	1441	48	979
673417	TGAGTTCCAGAGCTTGC	ekek-d8-kekee	soossssssssoos	1426	1442	14	980
673418	CTGAGTTCCAGAGCTTG	ekek-d8-kekee	soossssssssoos	1427	1443	37	981
673419	CCTGAGTTCCAGAGCTT	ekek-d8-kekee	soossssssssoos	1428	1444	80	982
673420	TCCTGAGTTCCAGAGCT	ekek-d8-kekee	soossssssssoos	1429	1445	26	983
673421	CTCCTGAGTTCCAGAGC	ekek-d8-kekee	soossssssssoos	1430	1446	5	984
673422	ACTCCTGAGTTCCAGAG	ekek-d8-kekee	soossssssssoos	1431	1447	23	985
673423	GACTCCTGAGTTCCAGA	ekek-d8-kekee	soossssssssoos	1432	1448	37	986
673424	CGACTCCTGAGTTCCAG	ekek-d8-kekee	soossssssssoos	1433	1449	5	987
673425	GCGACTCCTGAGTTCCA	ekek-d8-kekee	soossssssssoos	1434	1450	39	988
673426	CGCGACTCCTGAGTTCC	ekek-d8-kekee	soossssssssoos	1435	1451	46	989
673427	GCGCGACTCCTGAGTTC	ekek-d8-kekee	soossssssssoos	1436	1452	50	990
673428	CGCGCGACTCCTGAGTT	ekek-d8-kekee	soossssssssoos	1437	1453	19	991

[0780]

673429	GCGCGCGACTCCTGAGT	ekek-d8-kekee	soossssssssoos s	1438	1454	13	992
673430	AGCGCGCGACTCCTGAG	ekek-d8-kekee	soossssssssoos s	1439	1455	51	993
673431	TAGCGCGCGACTCCTGA	ekek-d8-kekee	soossssssssoos s	1440	1456	83	994
673432	CTAGCGCGCGACTCCTG	ekek-d8-kekee	soossssssssoos s	1441	1457	60	995
673433	CCTAGCGCGCGACTCCT	ekek-d8-kekee	soossssssssoos s	1442	1458	37	996
673434	CCCTAGCGCGCGACTCC	ekek-d8-kekee	soossssssssoos s	1443	1459	60	997
673435	CCCCTAGCGCGCGACTC	ekek-d8-kekee	soossssssssoos s	1444	1460	62	998
673436	GCCCCTAGCGCGCGACT	ekek-d8-kekee	soossssssssoos s	1445	1461	41	999
673437	GGCCCCTAGCGCGCGAC	ekek-d8-kekee	soossssssssoos s	1446	1462	8	1000
673438	CGGCCCCTAGCGCGCGA	ekek-d8-kekee	soossssssssoos s	1447	1463	31	1001
673439	CCGGCCCCTAGCGCGCG	ekek-d8-kekee	soossssssssoos s	1448	1464	18	1002
673440	CCCGGCCCCTAGCGCGC	ekek-d8-kekee	soossssssssoos s	1449	1465	6	1003
673441	CCCCGGCCCCTAGCGCG	ekek-d8-kekee	soossssssssoos s	1450	1466	23	1004
673442	GCCCCGGCCCCTAGCGC	ekek-d8-kekee	soossssssssoos s	1451	1467	8	1005
673443	GGCCCCGGCCCCTAGCG	ekek-d8-kekee	soossssssssoos s	1452	1468	18	1006
673444	CGGCCCCGGCCCCTAGC	ekek-d8-kekee	soossssssssoos s	1453	1469	28	1007
673445	CCGGCCCCGGCCCCTAG	ekek-d8-kekee	soossssssssoos s	1454	1470	9	1008
673446	CCCGGCCCCGGCCCCTA	ekek-d8-kekee	soossssssssoos s	1455	1471	5	1009
673447	ACGCCCCGGCCCCGGCC	ekek-d8-kekee	soossssssssoos s	1465	1481	23	1010
673448	CACGCCCCGGCCCCGGC	ekek-d8-kekee	soossssssssoos s	1466	1482	14	1011
673449	CCACGCCCCGGCCCCGG	ekek-d8-kekee	soossssssssoos s	1467	1483	35	1012
673450	ACCACGCCCCGGCCCCG	ekek-d8-kekee	soossssssssoos s	1468	1484	30	1013
673451	GACCACGCCCCGGCCCC	ekek-d8-kekee	soossssssssoos s	1469	1485	0	1014
673452	CGACCACGCCCCGGCCC	ekek-d8-kekee	soossssssssoos s	1470	1486	15	1015
673453	CCGACCACGCCCCGGCC	ekek-d8-kekee	soossssssssoos s	1471	1487	42	1016
673454	CCCGACCACGCCCCGGC	ekek-d8-kekee	soossssssssoos s	1472	1488	19	1017
673455	CCCCGACCACGCCCCGG	ekek-d8-kekee	soossssssssoos s	1473	1489	21	1018
673456	GCCCCGACCACGCCCCG	ekek-d8-kekee	soossssssssoos s	1474	1490	9	1019
673457	CGCCCCGACCACGCCCC	ekek-d8-kekee	soossssssssoos s	1475	1491	45	1020
673458	CCGCCCCGACCACGCCC	ekek-d8-kekee	soossssssssoos s	1476	1492	14	1021
673459	CCCGCCCCGACCACGCC	ekek-d8-kekee	soossssssssoos s	1477	1493	2	1022
673460	GCCCGCCCCGACCACGC	ekek-d8-kekee	soossssssssoos s	1478	1494	28	1023

[0781]

673461	GGCCCGCCCCGACCACG	ekek-d8-kekee	soosssssssssoos	1479	1495	19	1024
673462	GGGCCCGCCCCGACCAC	ekek-d8-kekee	soosssssssssoos	1480	1496	26	1025
673463	CGGGCCCGCCCCGACCA	ekek-d8-kekee	soosssssssssoos	1481	1497	12	1026
673464	CCGGGCCCGCCCCGACC	ekek-d8-kekee	soosssssssssoos	1482	1498	18	1027
673465	CCCGGGCCCGCCCCGAC	ekek-d8-kekee	soosssssssssoos	1483	1499	19	1028
673466	GCAGCCCCGCCCCGGGC	ekek-d8-kekee	soosssssssssoos	1505	1521	11	1029
673467	CGCAGCCCCGCCCCGGG	ekek-d8-kekee	soosssssssssoos	1506	1522	40	1030
673468	CCGCAGCCCCGCCCCGG	ekek-d8-kekee	soosssssssssoos	1507	1523	12	1031
673469	ACCGCAGCCCCGCCCCG	ekek-d8-kekee	soosssssssssoos	1508	1524	26	1032
673470	AACCGCAGCCCCGCCCC	ekek-d8-kekee	soosssssssssoos	1509	1525	36	1033
673471	CAACCGCAGCCCCGCCC	ekek-d8-kekee	soosssssssssoos	1510	1526	63	1034
673472	GCAACCGCAGCCCCGCC	ekek-d8-kekee	soosssssssssoos	1511	1527	35	1035
673473	CGCAACCGCAGCCCCGC	ekek-d8-kekee	soosssssssssoos	1512	1528	51	1036
673474	CCGCAACCGCAGCCCCG	ekek-d8-kekee	soosssssssssoos	1513	1529	27	1037
673475	ACCGCAACCGCAGCCCC	ekek-d8-kekee	soosssssssssoos	1514	1530	49	1038
673476	CACCGCAACCGCAGCCC	ekek-d8-kekee	soosssssssssoos	1515	1531	34	1039
673477	GCACCGCAACCGCAGCC	ekek-d8-kekee	soosssssssssoos	1516	1532	36	1040
673478	GGCACCGCAACCGCAGC	ekek-d8-kekee	soosssssssssoos	1517	1533	22	1041
673479	AGGCACCGCAACCGCAG	ekek-d8-kekee	soosssssssssoos	1518	1534	23	1042
673480	CAGGCACCGCAACCGCA	ekek-d8-kekee	soosssssssssoos	1519	1535	27	1043
673481	GCAGGCACCGCAACCGC	ekek-d8-kekee	soosssssssssoos	1520	1536	41	1044
673482	CGCAGGCACCGCAACCG	ekek-d8-kekee	soosssssssssoos	1521	1537	60	1045
673483	GCGCAGGCACCGCAACC	ekek-d8-kekee	soosssssssssoos	1522	1538	22	1046
673484	GGCGCAGGCACCGCAAC	ekek-d8-kekee	soosssssssssoos	1523	1539	11	1047

[0782] 实施例11:在HepG2细胞中人C9ORF72 mRNA的剂量依赖性反义抑制

[0783] 选择来自在上文的实施例10中所描述的研究的对C9ORF72mRNA展现显著体外抑制的反义寡核苷酸并且在HepG2细胞中在各种剂量下进行测试。先前在PCT/US2013/065073(要求2012年10月15日提交的美国申请号61/714,132的优先权)中测试的ISIS 576816用作基准寡核苷酸。以20,000个细胞/孔的密度涂铺细胞并且使用电穿孔用0.185μM、0.56μM、1.67μM或5.00μM浓度的反义寡核苷酸转染。在约16小时的处理时间之后,从细胞分离RNA并且通过定量实时PCR测量C9ORF72 mRNA水平。人引物探针组RTS3905用于测量作为含有六核苷酸重复的前体mRNA的产物的C9ORF72病原相关mRNA变体。根据如通过RIBOGREEN®所测量的总RNA含量调节C9ORF72 mRNA水平。结果表示为相对于未处理的对照细胞的C9ORF72水平的抑制百分比。

[0784] 如表45-52中所示,在一些用反义寡核苷酸处理的细胞中,总C9ORF72 mRNA水平以

剂量依赖性方式降低。

[0785] 表45

[0786] 在HepG2细胞中C9ORF72病原相关mRNA变体转录物水平的剂量依赖性抑制

[0787]

ISIS No	0.185 μM	0.56 μM	1.67 μM	5.00 μM	IC_{50} (μM)
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

[0788] 表46

[0789] 在HepG2细胞中C9ORF72病原相关mRNA变体转录物水平的剂量依赖性抑制

[0790]

ISIS No	0.185 μM	0.56 μM	1.67 μM	5.00 μM	IC_{50} (μM)
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

[0791] 表47

[0792] 在HepG2细胞中C9ORF72病原相关mRNA变体转录物水平的剂量依赖性抑制

[0793]

ISIS No	0.185 μM	0.56 μM	1.67 μM	5.00 μM	IC_{50} (μM)
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

[0794]

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

[0795] 表48

[0796] 在HepG2细胞中C9ORF72病原相关mRNA变体转录物水平的剂量依赖性抑制

[0797]

ISIS No	0.185 μM	0.56 μM	1.67 μM	5.00 μM	IC_{50} (μM)
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

[0798]

673171	17	43	58	86	0.9
673175	30	45	76	78	0.6

[0799] 表49

[0800] 在HepG2细胞中C9ORF72病原相关mRNA变体转录物水平的剂量依赖性抑制

[0801]

ISIS No	0.185 μM	0.56 μM	1.67 μM	5.00 μM	IC_{50} (μM)
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

[0802] 表50

[0803] 在HepG2细胞中C9ORF72病原相关mRNA变体转录物水平的剂量依赖性抑制

[0804]

ISIS No	0.185 μM	0.56 μM	1.67 μM	5.00 μM	IC_{50} (μM)
576816	31	65	81	89	0.4
673265	24	43	73	83	0.7

[0805]

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

[0806] 表51

[0807] 在HepG2细胞中C9ORF72病原相关mRNA变体转录物水平的剂量依赖性抑制

[0808]

ISIS No	0.185 μM	0.56 μM	1.67 μM	5.00 μM	IC_{50} (μM)
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

[0809]

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

[0810] 表52

[0811] 在HepG2细胞中C9ORF72病原相关mRNA变体转录物水平的剂量依赖性抑制

[0812]

ISIS No	0.185 μM	0.56 μM	1.67 μM	5.00 μM	IC_{50} (μM)
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

[0813] 实施例12:在LLC-MK2细胞中人-恒河猴交叉反应反义寡核苷酸通过混合骨架5-8-5 MOE和5-10-5 MOE间隔体对C9ORF72的反义抑制

[0814] 设计靶向人C9ORF72核酸并且与恒河猴C9ORF72核酸交叉反应的反义寡核苷酸并且测试其在体外对恒河猴C9ORF72 mRNA表达的影响。先前在2012年10月15日提交的美国申请号61/714,132中测试的ISIS 576816用作基准寡核苷酸。还测试了在上文的实施例2中所描述的作为ISIS 576816的混合骨架型式的ISIS 619420。在具有类似培养条件的一系列实验中测试反义寡核苷酸。各实验的结果提供于以下所示的单独的表格中。将以20,000个细胞/孔的密度培养的LLC-MK2细胞使用电穿孔用3,500nM反义寡核苷酸转染。在约24小时的处理时间之后,从细胞分离RNA并且通过定量实时PCR测量C9ORF72 mRNA水平。人引物探针组RTS3750(一种TAQ-man引物探针组)用于测量总C9ORF72 mRNA水平。RTS3750靶向mRNA转

录物的外显子2并且因此测量总mRNA转录物。在寡核苷酸与引物探针组RTS3750的扩增子重叠的情况下(参见例如表53),使用替代引物探针组RTS3760_MGB(正向序列TTCCAATGCTTACTGGAGAAGTGA,本文中命名为SEQ ID NO:1546;反向序列GGAACACTGTGTGATTTCATAGATGA,本文中命名为SEQ ID NO:1547;探针序列TCCTGTAATGGAACTGC,本文中命名为SEQ ID NO:1548,一种TAQ-man引物探针组)来测量总mRNA转录物。将C9ORF72 mRNA的水平标准化为如通过RIBOGREEN®所测量的细胞的总RNA含量。结果表示为相对于未处理的对照细胞的恒河猴C9ORF72 mRNA表达的抑制百分比。用星号(*)标记的寡核苷酸靶向引物探针组的扩增子区域。可使用其他测定来测量这些寡核苷酸的效能和功效。'n.d.'表明在对于所述特定寡核苷酸的测定中存在无信号读数。

[0815] 下表中的新设计的嵌合反义寡核苷酸被设计成5-8-5 MOE间隔体和5-10-5 MOE间隔体。

[0816] 5-8-5 MOE间隔体的长度是18个核苷,其中中央间隔片段包含八个2'-脱氧核苷并且侧接5'末端与3'末端上各自包含五个核苷的翼片段。5'翼片段中的各核苷和3'翼片段中的各核苷具有2'-MOE基团。整个间隔体中的所有胞嘧啶残基均是5-甲基胞嘧啶。间隔体的核苷间键是混合的硫代磷酸酯和磷酸二酯键。各间隔体的核苷间键提供于键列中,其中'o'指示磷酸二酯键而's'指示硫代磷酸酯键。

[0817] 5-10-5 MOE间隔体的长度是20个核苷,其中中央间隔片段包含十个2'-脱氧核苷并且侧接5'末端与3'末端上各自包含五个核苷的翼片段。5'翼片段中的各核苷和3'翼片段中的各核苷具有2'-MOE基团。整个间隔体中的所有胞嘧啶残基均是5-甲基胞嘧啶。间隔体的核苷间键是混合的硫代磷酸酯和磷酸二酯键。各间隔体的核苷间键提供于键列中,其中'o'指示磷酸二酯键而's'指示硫代磷酸酯键。

[0818] "起始位点"指示在基因序列中间隔体所靶向的最5'核苷。"终止位点"指示在基因序列中间隔体所靶向的最3'核苷。下表中所列的各间隔体靶向本文中命名为SEQ ID NO:1(GENBANK登录号NM_001256054.1)的人C9ORF72 mRNA序列、本文中命名为SEQ ID NO:2(从核苷27535000至27565000截短的GENBANK登录号NT_008413.18的互补序列)的人C9ORF72基因组序列以及本文中命名为SEQ ID NO:19(从核苷8522000至8552000截短的GENBANK登录号NW_001101662.1)的恒河猴C9ORF72基因组序列中的一者或多者。'错配'列指示人反义寡核苷酸所与恒河猴基因组序列具有的错配数目。恒河猴序列列中的'n/a'表明人寡核苷酸与恒河猴基因组序列具有超过3个错配。在表中不提供'错配'列的情况下,应了解表中的人寡核苷酸与恒河猴基因组序列完全交叉反应。

[0819] 表53

[0820] 靶向SEQ ID NO:1、2以及19的反义寡核苷酸与PBS对照相比对C9ORF72 mRNA水平的抑制百分比

[0821]

ISIS NO	SEQ ID NO:1起始位	SEQ ID NO:2起始位	SEQ ID NO:19起始位	序列	键	基序	抑制%(RTS3750)	抑制%(RTS3760_MGB)	SEQ ID NO

[0822]

	点	点	点						
576816	310	7990	8043	GCCTTACTCTAGGACCAAGA	sssssssssssssssss	5-10-5	60	54	20
619420	310	7990	8043	GCCTTACTCTAGGACCAAGA	soooossssssssssooss	5-10-5	69	68	20
688005*	221	7901	7954	AACAGCTGGAGATGGCGG	sooossssssssooss	5-8-5	12	36	1057
688006*	222	7902	7955	CAACAGCTGGAGATGGCG	sooossssssssooss	5-8-5	29	20	1058
688007*	223	7903	7956	GCAACAGCTGGAGATGGC	sooossssssssooss	5-8-5	46	33	1059
688008*	224	7904	7957	GGCAACAGCTGGAGATGG	sooossssssssooss	5-8-5	59	41	1060
688009*	225	7905	7958	TGGCAACAGCTGGAGATG	sooossssssssooss	5-8-5	43	24	1061
688010*	226	7906	7959	TTGGCAACAGCTGGAGAT	sooossssssssooss	5-8-5	31	0	1062
688011*	227	7907	7960	CTTGGCAACAGCTGGAGA	sooossssssssooss	5-8-5	45	18	1063
688012*	228	7908	7961	TCTTGGCAACAGCTGGAG	sooossssssssooss	5-8-5	67	0	1064
688013*	229	7909	7962	GTCTTGGCAACAGCTGGA	sooossssssssooss	5-8-5	48	13	1065
688014*	230	7910	7963	TGTCTTGGCAACAGCTGG	sooossssssssooss	5-8-5	16	16	1066
688015*	231	7911	7964	CTGTCTTGGCAACAGCTG	sooossssssssooss	5-8-5	75	33	1067
688016*	232	7912	7965	TCTGTCTTGGCAACAGCT	sooossssssssooss	5-8-5	37	36	1068
688017*	233	7913	7966	CTCTGTCTTGGCAACAGC	sooossssssssooss	5-8-5	59	28	1069
688018*	234	7914	7967	TCTCTGTCTTGGCAACAG	sooossssssssooss	5-8-5	40	36	1070
688019*	235	7915	7968	ATCTCTGTCTTGGCAACA	sooossssssssooss	5-8-5	34	31	1071
688020*	236	7916	7969	AATCTCTGTCTTGGCAAC	sooossssssssooss	5-8-5	30	26	1072
688021*	237	7917	7970	CAATCTCTGTCTTGGCAA	sooossssssssooss	5-8-5	58	0	1073
688022*	238	7918	7971	GCAATCTCTGTCTTGGCA	sooossssssssooss	5-8-5	90	52	1074
688023*	239	7919	7972	AGCAATCTCTGTCTTGGC	sooossssssssooss	5-8-5	92	73	1075
688024*	240	7920	7973	AAGCAATCTCTGTCTTGG	sooossssssssooss	5-8-5	74	24	1076
688025*	241	7921	7974	AAAGCAATCTCTGTCTTG	sooossssssssooss	5-8-5	76	0	1077
688026*	242	7922	7975	TAAAGCAATCTCTGTCTT	sooossssssssooss	5-8-5	28	6	1078
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

[0823]

6880 33	268	7948	8001	GCTGCTAATAAAG GTGAT	sooossssssss ooss	5-8-5	11	18	1085
6880 34	269	7949	8002	AGCTGCTAATAAA GGTGA	sooossssssss ooss	5-8-5	40	34	1086
6880 35	270	7950	8003	TAGCTGCTAATAA AGGTG	sooossssssss ooss	5-8-5	46	1	1087
6880 36	271	7951	8004	GTAGCTGCTAATA AAGGT	sooossssssss ooss	5-8-5	13	17	1088
6880 37	272	7952	8005	AGTAGCTGCTAAT AAAGG	sooossssssss ooss	5-8-5	0	0	1089
6880 38	273	7953	8006	AAGTAGCTGCTAA TAAAG	sooossssssss ooss	5-8-5	0	0	1090
6880 39	274	7954	8007	AAAGTAGCTGCTA ATAAA	sooossssssss ooss	5-8-5	0	3	1091
6880 40	275	7955	8008	AAAAGTAGCTGCT AATAA	sooossssssss ooss	5-8-5	0	0	1092
6880 41	276	7956	8009	CAAAAGTAGCTGC TAATA	sooossssssss ooss	5-8-5	0	0	1093
6880 42	277	7957	8010	GCAAAAGTAGCTG CTAAT	sooossssssss ooss	5-8-5	32	31	1094
6880 43	278	7958	8011	AGCAAAAGTAGCT GCTAA	sooossssssss ooss	5-8-5	18	14	1095
6880 44	279	7959	8012	AAGCAAAAGTAGC TGCTA	sooossssssss ooss	5-8-5	17	24	1096
6880 45	280	7960	8013	TAAGCAAAAGTAG CTGCT	sooossssssss ooss	5-8-5	38	7	1097
6880 46	281	7961	8014	GTAAGCAAAAGTA GCTGC	sooossssssss ooss	5-8-5	37	38	1098
6880 47	282	7962	8015	AGTAAGCAAAAGT AGCTG	sooossssssss ooss	5-8-5	12	33	1099
6880 48	283	7963	8016	CAGTAAGCAAAAG TAGCT	sooossssssss ooss	5-8-5	17	29	1100
6880 49	284	7964	8017	CCAGTAAGCAAAA GTAGC	sooossssssss ooss	5-8-5	17	0	1101
6880 50	285	7965	8018	CCCAGTAAGCAAA AGTAG	sooossssssss ooss	5-8-5	7	27	1102
6880 51	286	7966	8019	TCCCAGTAAGCAA AAGTA	sooossssssss ooss	5-8-5	0	0	1103
6880 52	287	7967	8020	GTCCCAGTAAGCA AAAGT	sooossssssss ooss	5-8-5	16	24	1104
6880 53	288	7968	8021	TGTCCCAGTAAGC AAAAG	sooossssssss ooss	5-8-5	0	0	1105
6880 54	289	7969	8022	TTGTCCCAGTAAGC AAAA	sooossssssss ooss	5-8-5	9	10	1106
6880 55	290	7970	8023	ATTGTCCCAGTAAG CAAA	sooossssssss ooss	5-8-5	6	15	1107
6880 56	291	7971	8024	TATTGTCCCAGTAA GCAA	sooossssssss ooss	5-8-5	21	0	1108
6880 57	292	7972	8025	ATATTGTCCCAGTA AGCA	sooossssssss ooss	5-8-5	11	4	1109
6880 58	293	7973	8026	AATATTGTCCCAGT AAGC	sooossssssss ooss	5-8-5	23	29	1110
6880 59	294	7974	8027	GAATATTGTCCCAG TAAG	sooossssssss ooss	5-8-5	5	13	1111
6880 60	295	7975	8028	AGAATATTGTCCCA GTAA	sooossssssss ooss	5-8-5	0	31	1112
6880 61	296	7976	8029	AAGAATATTGTCCC AGTA	sooossssssss ooss	5-8-5	0	16	1113
6880 62	297	7977	8030	CAAGAATATTGTCC CAGT	sooossssssss ooss	5-8-5	29	0	1114
6880 63	298	7978	8031	CCAAGAATATTGTC CCAG	sooossssssss ooss	5-8-5	26	42	1115
6880 64	299	7979	8032	ACCAAGAATATTG TCCCA	sooossssssss ooss	5-8-5	19	11	1116
6880	30	79	80	GACCAAGAATATT	sooossssssss	5-8-	31	26	11

[0824]

65	0	80	33	GTCCC	ooss	5			17
688066	301	7981	8034	GGACCAAGAATATTGTCC	sooossssssssooss	5-8-5	0	0	1118
688067	302	7982	8035	AGGACCAAGAATATTGTC	sooossssssssooss	5-8-5	5	10	1119
688068	303	7983	8036	TAGGACCAAGAATATTGT	sooossssssssooss	5-8-5	20	13	1120
688069	304	7984	8037	CTAGGACCAAGAATATTG	sooossssssssooss	5-8-5	0	22	1121
688070	305	7985	8038	TCTAGGACCAAGAATATT	sooossssssssooss	5-8-5	0	0	1122
688071	306	7986	8039	CTCTAGGACCAAGAATAT	sooossssssssooss	5-8-5	5	18	1123
688072	307	7987	8040	ACTCTAGGACCAAGAATA	sooossssssssooss	5-8-5	17	27	1124
688073	308	7988	8041	TACTCTAGGACCAAGAAT	sooossssssssooss	5-8-5	13	8	1125
688074	309	7989	8042	TTACTCTAGGACCAAGAA	sooossssssssooss	5-8-5	0	0	1126
688075	310	7990	8043	CTTACTCTAGGACCAAGA	sooossssssssooss	5-8-5	0	0	1127
688076	311	7991	8044	CCTTACTCTAGGACCAAG	sooossssssssooss	5-8-5	45	71	1128
688077	312	7992	8045	GCCTTACTCTAGGACCAA	sooossssssssooss	5-8-5	62	67	1129
688078	313	7993	8046	TGCCTTACTCTAGGACCA	sooossssssssooss	5-8-5	33	30	1130
688079	314	7994	8047	GTGCCTTACTCTAGGACC	sooossssssssooss	5-8-5	59	49	1131
688080	315	7995	8048	TGTGCCTTACTCTAGGAC	sooossssssssooss	5-8-5	47	41	1132
688081	316	7996	8049	ATGTGCCTTACTCTAGGA	sooossssssssooss	5-8-5	44	13	1133
688082	317	7997	8050	AATGTGCCTTACTCTAGG	sooossssssssooss	5-8-5	6	0	1134

[0825] 表54

[0826] 靶向SEQ ID NO:1、2以及19的反义寡核苷酸与PBS对照相比对C9ORF72 mRNA水平的抑制百分比

[0827]

ISIS NO	SEQ ID NO:1起始位点	SEQ ID NO:2起始位点	SEQ ID NO:19起始位点	序列	键	基序	抑制%(RTS3750)	SEQ ID NO
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	soooossssssssooss	5-8-5	50	1130
688083	318	7998	8051	AAATGTGCCTTACTCTAG	soooossssssssooss	5-8-5	7	1135
688084	319	7999	8052	CAAATGTGCCTTACTCTA	soooossssssssooss	5-8-5	11	1136

[0828]

688085	320	8000	8053	CCAAATGTGCCTTACTCT	sooossssssssoooss	5-8-5	29	1137
688086	321	8001	8054	CCCAAATGTGCCTTACTC	sooossssssssoooss	5-8-5	43	1138
688087	322	8002	8055	GCCCAAATGTGCCTTACT	sooossssssssoooss	5-8-5	58	1139
688088	323	8003	8056	AGCCCAAATGTGCCTTAC	sooossssssssoooss	5-8-5	66	1140
688089	324	8004	8057	GAGCCCAAATGTGCCTTA	sooossssssssoooss	5-8-5	61	1141
688090	325	8005	8058	GGAGCCCAAATGTGCCTT	sooossssssssoooss	5-8-5	52	1142
688091	326	8006	8059	TGGAGCCCAAATGTGCCT	sooossssssssoooss	5-8-5	34	1143
688092	327	8007	8060	TTGGAGCCCAAATGTGCC	sooossssssssoooss	5-8-5	15	1144
688093	328	8008	8061	TTTGGAGCCCAAATGTGC	sooossssssssoooss	5-8-5	31	1145
688094	329	8009	8062	CTTTGGAGCCCAAATGTG	sooossssssssoooss	5-8-5	23	1146
688095	330	8010	8063	TCTTTGGAGCCCAAATGT	sooossssssssoooss	5-8-5	13	1147
688096	331	8011	8064	GTCTTTGGAGCCCAAATG	sooossssssssoooss	5-8-5	30	1148
688097	332	8012	8065	TGTCTTTGGAGCCCAAAT	sooossssssssoooss	5-8-5	32	1149
688098	333	8013	8066	CTGTCTTTGGAGCCCAAA	sooossssssssoooss	5-8-5	48	1150
688099	334	8014	8067	TCTGTCTTTGGAGCCCAA	sooossssssssoooss	5-8-5	62	1151
688100	335	8015	8068	TTCTGTCTTTGGAGCCCA	sooossssssssoooss	5-8-5	61	1152
688101	336	8016	8069	GTTCTGTCTTTGGAGCCC	sooossssssssoooss	5-8-5	77	1153
688102	337	8017	8070	TGTTCTGTCTTTGGAGCC	sooossssssssoooss	5-8-5	58	1154
688103	338	8018	8071	CTGTTCTGTCTTTGGAGC	sooossssssssoooss	5-8-5	57	1155
688104	339	8019	8072	CCTGTTCTGTCTTTGGAG	sooossssssssoooss	5-8-5	55	1156
688105	340	8020	8073	ACCTGTTCTGTCTTTGGA	sooossssssssoooss	5-8-5	51	1157
688106	341	8021	8074	TACCTGTTCTGTCTTTGG	sooossssssssoooss	5-8-5	42	1158
688107	342	8022	8075	GTACCTGTTCTGTCTTTG	sooossssssssoooss	5-8-5	49	1159
688108	343	8023	8076	AGTACCTGTTCTGTCTTT	sooossssssssoooss	5-8-5	25	1160
688109	344	8024	8077	AAGTACCTGTTCTGTCTT	sooossssssssoooss	5-8-5	22	1161
688110	345	8025	8078	GAAGTACCTGTTCTGTCT	sooossssssssoooss	5-8-5	42	1162
688111	346	8026	8079	AGAAGTACCTGTTCTGTC	sooossssssssoooss	5-8-5	21	1163
688112	347	8027	8080	GAGAAGTACCTGTTCTGT	sooossssssssoooss	5-8-5	22	1164
688113	348	8028	8081	TGAGAAGTACCTGTTCTG	sooossssssssoooss	5-8-5	13	1165
688114	349	8029	8082	CTGAGAAGTACCTGTTCT	sooossssssssoooss	5-8-5	25	1166
688115	350	8030	8083	ACTGAGAAGTACCTGTTC	sooossssssssoooss	5-8-5	14	1167
688116	351	8031	8084	CACTGAGAAGTACCTGTT	sooossssssssoooss	5-8-5	36	1168
68811	352	8032	808	TCACTGAGAAGTACCTG	sooossssssssoos	5-8-5	28	116

[0829]

7			5	T	s			9
688118	353	8033	8086	ATCACTGAGAAGTACCTG	sooossssssssoos	5-8-5	36	1170
688119	354	8034	8087	CATCACTGAGAAGTACCT	sooossssssssoos	5-8-5	32	1171
688120	355	8035	8088	CCATCACTGAGAAGTACC	sooossssssssoos	5-8-5	44	1172
688121	356	8036	8089	TCCATCACTGAGAAGTAC	sooossssssssoos	5-8-5	31	1173
688122	357	8037	8090	CTCCATCACTGAGAAGTA	sooossssssssoos	5-8-5	56	1174
688123	358	8038	8091	TCTCCATCACTGAGAAGT	sooossssssssoos	5-8-5	53	1175
688124	359	8039	8092	TTCTCCATCACTGAGAAG	sooossssssssoos	5-8-5	14	1176
688125	360	8040	8093	TTTCTCCATCACTGAGAA	sooossssssssoos	5-8-5	12	1177
688126	361	8041	8094	ATTTCTCCATCACTGAGA	sooossssssssoos	5-8-5	18	1178
688127	362	8042	8095	TATTTCTCCATCACTGAG	sooossssssssoos	5-8-5	11	1179
688128	364	8044	8097	GTTATTTCTCCATCACTG	sooossssssssoos	5-8-5	40	1180
688129	365	8045	8098	AGTTATTTCTCCATCACT	sooossssssssoos	5-8-5	37	1181
688130	366	8046	8099	AAGTTATTTCTCCATCAC	sooossssssssoos	5-8-5	20	1182
688131	367	8047	8100	AAAGTTATTTCTCCATCA	sooossssssssoos	5-8-5	22	1183
688132	368	8048	8101	AAAAGTTATTTCTCCATC	sooossssssssoos	5-8-5	31	1184
688133	369	8049	8102	GAAAAGTTATTTCTCCAT	sooossssssssoos	5-8-5	19	1185
688134	371	8051	8104	AAGAAAAGTTATTTCTCC	sooossssssssoos	5-8-5	34	1186
688135	372	8052	8105	CAAGAAAAGTTATTTCTC	sooossssssssoos	5-8-5	0	1187
688136	373	8053	8106	GCAAGAAAAGTTATTTCT	sooossssssssoos	5-8-5	21	1188
688137	374	8054	8107	GGCAAGAAAAGTTATTTC	sooossssssssoos	5-8-5	51	1189
688138	375	8055	8108	TGGCAAGAAAAGTTATTT	sooossssssssoos	5-8-5	42	1190
688139	376	8056	8109	TTGGCAAGAAAAGTTATT	sooossssssssoos	5-8-5	13	1191
688140	377	8057	8110	GTTGGCAAGAAAAGTTAT	sooossssssssoos	5-8-5	16	1192
688141	378	8058	8111	GGTTGGCAAGAAAAGTTA	sooossssssssoos	5-8-5	23	1193
688142	379	8059	8112	TGGTTGGCAAGAAAAGTT	sooossssssssoos	5-8-5	7	1194
688143	380	8060	8113	GTGGTTGGCAAGAAAAGT	sooossssssssoos	5-8-5	30	1195
688144	381	8061	8114	TGTGGTTGGCAAGAAAAG	sooossssssssoos	5-8-5	12	1196
688145	382	8062	8115	GTGTGGTTGGCAAGAAAA	sooossssssssoos	5-8-5	7	1197
688146	383	8063	8116	AGTGTGGTTGGCAAGAAA	sooossssssssoos	5-8-5	0	1198
688147	384	8064	8117	GAGTGTGGTTGGCAAGAA	sooossssssssoos	5-8-5	27	1199
688148	385	8065	8118	AGAGTGTGGTTGGCAAGA	sooossssssssoos	5-8-5	17	1200
688149	386	8066	8119	TAGAGTGTGGTTGGCAAG	sooossssssssoos	5-8-5	17	1201

[0830]

688150	387	8067	8120	TTAGAGTGTGGTTGGCAA	sooossssssssoooss	5-8-5	20	1202
688151	388	8068	8121	TTTAGAGTGTGGTTGGCA	sooossssssssoooss	5-8-5	22	1203
688152	389	8069	8122	ATTTAGAGTGTGGTTGGC	sooossssssssoooss	5-8-5	47	1204
688153	390	8070	8123	CATTTAGAGTGTGGTTGG	sooossssssssoooss	5-8-5	21	1205
688154	391	8071	8124	CCATTTAGAGTGTGGTTG	sooossssssssoooss	5-8-5	23	1206
688155	392	8072	8125	TCCATTTAGAGTGTGGTT	sooossssssssoooss	5-8-5	9	1207
688156	393	8073	8126	CTCCATTTAGAGTGTGGT	sooossssssssoooss	5-8-5	25	1208
688157	394	8074	8127	TCTCCATTTAGAGTGTGG	sooossssssssoooss	5-8-5	41	1209
688158	395	8075	8128	TTCTCCATTTAGAGTGTG	sooossssssssoooss	5-8-5	19	1210
688159	396	8076	8129	TTTCTCCATTTAGAGTGT	sooossssssssoooss	5-8-5	0	1211

[0831] 表55

[0832] 靶向SEQ ID NO:1、2以及19的反义寡核苷酸与PBS对照相比对C9ORF72 mRNA水平的抑制百分比

[0833]

ISIS NO	SEQ ID NO:1起始位点	SEQ ID NO:2起始位点	SEQ ID NO:19起始位点	序列	键	基序	抑制%(RTS3750)	SEQ ID NO
576816	310	7990	8043	GCCTTACTCTAGGACCAAGA	sssssssssssssssss	5-10-5	57	20
619420	310	7990	8043	GCCTTACTCTAGGACCAAGA	soooossssssssssooss	5-10-5	64	20
688078	313	7993	8046	TGCCTTACTCTAGGACCA	sooossssssssoooss	5-8-5	37	1130
688160	397	8077	8130	ATTTCTCCATTTAGAGTG	sooossssssssoooss	5-8-5	0	1212
688161	398	8078	8131	GATTTCTCCATTTAGAGT	sooossssssssoooss	5-8-5	9	1213
688162	399	8079	8132	GGATTTCTCCATTTAGAG	sooossssssssoooss	5-8-5	2	1214
688163	400	8080	8133	AGGATTTCTCCATTTAGA	sooossssssssoooss	5-8-5	0	1215
688164	401	8081	8134	AAGGATTTCTCCATTTAG	sooossssssssoooss	5-8-5	12	1216
688165	402	8082	8135	GAAGGATTTCTCCATTTA	sooossssssssoooss	5-8-5	0	1217
688166	403	8083	8136	CGAAGGATTTCTCCATTT	sooossssssssoooss	5-8-5	18	1218
688167	404	8084	8137	TCGAAGGATTTCTCCATT	sooossssssssoooss	5-8-5	12	1219
688168	405	8085	8138	TTCGAAGGATTTCTCCAT	sooossssssssoooss	5-8-5	6	1220
68816	406	808	813	TTTCGAAGGATTTCTCC	sooossssssssoos	5-8-5	0	122

[0834]

9		6	9	A	s			1
688170	407	8087	8140	ATTTCGAAGGATTTCTCC	sooossssssssoos	5-8-5	8	1222
688171	408	8088	8141	CATTTCGAAGGATTTCTC	sooossssssssoos	5-8-5	16	1223
688172	409	8089	8142	GCATTTCGAAGGATTTCT	sooossssssssoos	5-8-5	55	1224
688173	410	8090	8143	TGCATTTCGAAGGATTTC	sooossssssssoos	5-8-5	0	1225
688174	411	8091	8144	CTGCATTTCGAAGGATTT	sooossssssssoos	5-8-5	25	1226
688175	412	8092	8145	TCTGCATTTCGAAGGATT	sooossssssssoos	5-8-5	33	1227
688176	413	8093	8146	CTCTGCATTTCGAAGGAT	sooossssssssoos	5-8-5	12	1228
688177	414	8094	8147	TCTCTGCATTTCGAAGGA	sooossssssssoos	5-8-5	14	1229
688178	415	8095	8148	CTCTCTGCATTTCGAAGG	sooossssssssoos	5-8-5	5	1230
688179	416	8096	8149	ACTCTCTGCATTTCGAAG	sooossssssssoos	5-8-5	0	1231
688180	417	8097	8150	CACTCTCTGCATTTCGAA	sooossssssssoos	5-8-5	12	1232
688181	418	8098	8151	CCACTCTCTGCATTTCGA	sooossssssssoos	5-8-5	40	1233
688182	419	8099	8152	ACCACTCTCTGCATTTCG	sooossssssssoos	5-8-5	40	1234
688183	420	8100	8153	CACCACTCTCTGCATTTC	sooossssssssoos	5-8-5	45	1235
688184	421	8101	8154	GCACCACTCTCTGCATTT	sooossssssssoos	5-8-5	24	1236
688185	422	8102	8155	AGCACCACTCTCTGCATT	sooossssssssoos	5-8-5	12	1237
688186	423	8103	8156	TAGCACCACTCTCTGCAT	sooossssssssoos	5-8-5	21	1238
688187	424	8104	8157	ATAGCACCACTCTCTGCA	sooossssssssoos	5-8-5	25	1239
688188	425	8105	8158	TATAGCACCACTCTCTGC	sooossssssssoos	5-8-5	12	1240
688189	426	8106	8159	CTATAGCACCACTCTCTG	sooossssssssoos	5-8-5	0	1241
688190	427	8107	8160	TCTATAGCACCACTCTCT	sooossssssssoos	5-8-5	0	1242
688191	428	8108	8161	ATCTATAGCACCACTCTC	sooossssssssoos	5-8-5	20	1243
688192	429	8109	8162	CATCTATAGCACCACTCT	sooossssssssoos	5-8-5	0	1244
688193	430	8110	8163	ACATCTATAGCACCACTC	sooossssssssoos	5-8-5	31	1245
688194	431	8111	8164	TACATCTATAGCACCACT	sooossssssssoos	5-8-5	4	1246
688195	432	8112	8165	TTACATCTATAGCACCAC	sooossssssssoos	5-8-5	32	1247
688196	433	8113	8166	TTTACATCTATAGCACCA	sooossssssssoos	5-8-5	37	1248
688197	434	8114	8167	CTTTACATCTATAGCACC	sooossssssssoos	5-8-5	25	1249
688198	435	8115	8168	ACTTTACATCTATAGCAC	sooossssssssoos	5-8-5	0	1250
688199	436	8116	8169	AACTTTACATCTATAGCA	sooossssssssoos	5-8-5	9	1251
688200	437	8117	8170	AAACTTTACATCTATAGC	sooossssssssoos	5-8-5	8	1252
688201	438	8118	8171	AAAACTTTACATCTATAG	sooossssssssoos	5-8-5	4	1253

[0835]

688202	440	8120	8173	AAAAAACTTTACATCTAT	sooossssssssoos	5-8-5	8	1254
688203	441	8121	8174	CAAAAAACTTTACATCTA	sooossssssssoos	5-8-5	4	1255
688204	442	8122	8175	ACAAAAAACTTTACATCT	sooossssssssoos	5-8-5	0	1256
688205	443	8123	8176	GACAAAAAACTTTACATC	sooossssssssoos	5-8-5	0	1257
688206	446	8126	8179	CAAGACAAAAAACTTTAC	sooossssssssoos	5-8-5	5	1258
688207	448	8128	8181	GACAAGACAAAAAACTTT	sooossssssssoos	5-8-5	27	1259
688208	449	8129	8182	AGACAAGACAAAAAACTT	sooossssssssoos	5-8-5	9	1260
688209	450	8130	8183	CAGACAAGACAAAAAACT	sooossssssssoos	5-8-5	0	1261
688210	451	8131	8184	TCAGACAAGACAAAAAAC	sooossssssssoos	5-8-5	11	1262
688211	452	8132	8185	TTCAGACAAGACAAAAAA	sooossssssssoos	5-8-5	0	1263
688212	454	8134	8187	TTTTCAGACAAGACAAAA	sooossssssssoos	5-8-5	0	1264
688213	455	8135	8188	CTTTTCAGACAAGACAAA	sooossssssssoos	5-8-5	0	1265
688214	456	8136	8189	CCTTTTCAGACAAGACAA	sooossssssssoos	5-8-5	30	1266
688215	457	8137	8190	CCCTTTTCAGACAAGACA	sooossssssssoos	5-8-5	31	1267
688216	458	8138	8191	TCCCTTTTCAGACAAGAC	sooossssssssoos	5-8-5	24	1268
688217	459	8139	8192	CTCCCTTTTCAGACAAGA	sooossssssssoos	5-8-5	47	1269
688218	460	8140	8193	ACTCCCTTTTCAGACAAG	sooossssssssoos	5-8-5	34	1270
688219	461	8141	8194	CACTCCCTTTTCAGACAA	sooossssssssoos	5-8-5	5	1271
688220	462	8142	8195	TCACTCCCTTTTCAGACA	sooossssssssoos	5-8-5	15	1272
688221	463	8143	8196	ATCACTCCCTTTTCAGAC	sooossssssssoos	5-8-5	14	1273
688222	464	8144	8197	AATCACTCCCTTTTCAGA	sooossssssssoos	5-8-5	18	1274
688223	465	8145	8198	TAATCACTCCCTTTTCAG	sooossssssssoos	5-8-5	14	1275
688224	466	8146	8199	ATAATCACTCCCTTTTCA	sooossssssssoos	5-8-5	15	1276
688225	467	8147	8200	AATAATCACTCCCTTTTC	sooossssssssoos	5-8-5	8	1277
688226	468	8148	8201	CAATAATCACTCCCTTTT	sooossssssssoos	5-8-5	9	1278
688227	469	8149	8202	ACAATAATCACTCCCTTT	sooossssssssoos	5-8-5	24	1279
688228	470	8150	8203	AACAATAATCACTCCCTT	sooossssssssoos	5-8-5	21	1280
688229	471	8151	8204	AAACAATAATCACTCCCT	sooossssssssoos	5-8-5	21	1281
688230	472	8152	8205	GAAACAATAATCACTCCC	sooossssssssoos	5-8-5	36	1282
688231	473	8153	8206	TGAAACAATAATCACTCC	sooossssssssoos	5-8-5	7	1283
688232	474	8154	8207	ATGAAACAATAATCACTC	sooossssssssoos	5-8-5	20	1284
688233	475	8155	8208	AATGAAACAATAATCACT	sooossssssssoos	5-8-5	0	1285
68823	476	815	820	TAATGAAACAATAATCA	sooossssssssoos	5-8-5	16	128

[0836]

4		6	9	C	s			6
688235	477	8157	8210	TTAATGAAACAATAATCA	sooossssssssoos	5-8-5	0	1287
688236	478	8158	8211	ATTAATGAAACAATAATC	sooossssssssoos	5-8-5	0	1288

[0837] 表56

[0838] 靶向SEQ ID NO:1、2以及19的反义寡核苷酸与PBS对照相比对C9ORF72 mRNA水平的抑制百分比

[0839]

ISIS NO	SEQ ID NO:1起始位点	SEQ ID NO:2起始位点	SEQ ID NO:19起始位点	序列	键	基序	抑制%(RTS3750)	SEQ ID NO
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	sooossssssssoos	5-8-5	67	1130
688237	485	8165	8218	ATCAAAGATTAATGAAAC	sooossssssssoos	5-8-5	43	1289
688238	486	8166	8219	CATCAAAGATTAATGAAA	sooossssssssoos	5-8-5	0	1290
688239	487	8167	8220	CCATCAAAGATTAATGAA	sooossssssssoos	5-8-5	42	1291
688240	488	8168	8221	TCCATCAAAGATTAATGA	sooossssssssoos	5-8-5	46	1292
688241	489	8169	8222	TTCCATCAAAGATTAATG	sooossssssssoos	5-8-5	0	1293
688242	490	8170	8223	TTTCCATCAAAGATTAAT	sooossssssssoos	5-8-5	55	1294
688243	491	8171	8224	GTTTCCATCAAAGATTAA	sooossssssssoos	5-8-5	49	1295
688244	492	8172	8225	AGTTTCCATCAAAGATTA	sooossssssssoos	5-8-5	44	1296
688245	493	8173	8226	CAGTTTCCATCAAAGATT	sooossssssssoos	5-8-5	0	1297
688246	494	8174	8227	CCAGTTTCCATCAAAGAT	sooossssssssoos	5-8-5	46	1298
688247	495	8175	8228	TCCAGTTTCCATCAAAGA	sooossssssssoos	5-8-5	46	1299
688248	496	8176	8229	TTCCAGTTTCCATCAAAG	sooossssssssoos	5-8-5	59	1300
688249	497	8177	8230	ATTCCAGTTTCCATCAAA	sooossssssssoos	5-8-5	48	1301
688250	498	8178	8231	CATTCCAGTTTCCATCAA	sooossssssssoos	5-8-5	54	1302
688251	499	8179	8232	CCATTCCAGTTTCCATCA	sooossssssssoos	5-8-5	59	1303
688252	500	8180	8233	CCCATTCCAGTTTCCATC	sooossssssssoos	5-8-5	67	1304
688253	501	8181	8234	CCCCATTCCAGTTTCCAT	sooossssssssoos	5-8-5	58	1305

[0840]

688254	502	8182	8235	TCCCCATTCCAGTTTCCA	sooossssssssoooss	5-8-5	55	1306
688255	503	8183	8236	ATCCCCATTCCAGTTTCC	sooossssssssoooss	5-8-5	61	1307
688256	504	8184	8237	GATCCCCATTCCAGTTTC	sooossssssssoooss	5-8-5	51	1308
688257	505	8185	8238	CGATCCCCATTCCAGTTT	sooossssssssoooss	5-8-5	49	1309
688258	506	8186	8239	GCGATCCCCATTCCAGTT	sooossssssssoooss	5-8-5	43	1310
688259	507	8187	8240	TGCGATCCCCATTCCAGT	sooossssssssoooss	5-8-5	51	1311
688260	508	8188	8241	CTGCGATCCCCATTCCAG	sooossssssssoooss	5-8-5	70	1312
688261	509	8189	8242	GCTGCGATCCCCATTCCA	sooossssssssoooss	5-8-5	72	1313
688262	510	8190	8243	TGCTGCGATCCCCATTCC	sooossssssssoooss	5-8-5	49	1314
688263	511	8191	8244	GTGCTGCGATCCCCATTC	sooossssssssoooss	5-8-5	0	1315
688264	512	8192	8245	TGTGCTGCGATCCCCATT	sooossssssssoooss	5-8-5	58	1316
688265	513	8193	8246	ATGTGCTGCGATCCCCAT	sooossssssssoooss	5-8-5	66	1317
688266	514	8194	8247	TATGTGCTGCGATCCCCA	sooossssssssoooss	5-8-5	63	1318
688267	533	8213	8266	AAGTATAATTGATAGTCC	sooossssssssoooss	5-8-5	49	1319
688268	534	8214	8267	GAAGTATAATTGATAGTC	sooossssssssoooss	5-8-5	50	1320
688269	535	8215	8268	GGAAGTATAATTGATAGT	sooossssssssoooss	5-8-5	39	1321
688270	536	8216	8269	TGGAAGTATAATTGATAG	sooossssssssoooss	5-8-5	43	1322
688271	537	8217	8270	GTGGAAGTATAATTGATA	sooossssssssoooss	5-8-5	49	1323
688272	538	8218	8271	TGTGGAAGTATAATTGAT	sooossssssssoooss	5-8-5	40	1324
688273	539	8219	8272	CTGTGGAAGTATAATTGA	sooossssssssoooss	5-8-5	34	1325
688274	540	8220	8273	TCTGTGGAAGTATAATTG	sooossssssssoooss	5-8-5	0	1326
688275	541	8221	8274	GTCTGTGGAAGTATAATT	sooossssssssoooss	5-8-5	0	1327
688276	542	8222	8275	TGTCTGTGGAAGTATAAT	sooossssssssoooss	5-8-5	66	1328
688277	543	8223	8276	CTGTCTGTGGAAGTATAA	sooossssssssoooss	5-8-5	0	1329
688278	544	8224	8277	TCTGTCTGTGGAAGTATA	sooossssssssoooss	5-8-5	63	1330
688279	545	8225	8278	TTCTGTCTGTGGAAGTAT	sooossssssssoooss	5-8-5	55	1331
688280	546	8226	8279	GTTCTGTCTGTGGAAGTA	sooossssssssoooss	5-8-5	78	1332
688281	547	8227	8280	AGTTCTGTCTGTGGAAGT	sooossssssssoooss	5-8-5	63	1333
688282	548	8228	8281	AAGTTCTGTCTGTGGAAG	sooossssssssoooss	5-8-5	50	1334
688283	549	8229	8282	TAAGTTCTGTCTGTGGAA	sooossssssssoooss	5-8-5	0	1335
688284	550	8230	8283	CTAAGTTCTGTCTGTGGA	sooossssssssoooss	5-8-5	55	1336
688285	551	8231	8284	ACTAAGTTCTGTCTGTGG	sooossssssssoooss	5-8-5	69	1337
68828	552	823	828	AACTAAGTTCTGTCTGT	sooossssssssoos	5-8-5	66	1338

[0841]

6		2	5	G	s			
688287	553	8233	8286	AAACTAAGTTCTGTCTGT	sooossssssssoos	5-8-5	43	1339
688288	554	8234	8287	GAAACTAAGTTCTGTCTG	sooossssssssoos	5-8-5	37	1340
688289	555	8235	8288	AGAAACTAAGTTCTGTCT	sooossssssssoos	5-8-5	47	1341
688290	556	8236	8289	TAGAAACTAAGTTCTGTC	sooossssssssoos	5-8-5	50	1342
688291	557	8237	8290	GTAGAAACTAAGTTCTGT	sooossssssssoos	5-8-5	47	1343
688292	558	8238	8291	GGTAGAAACTAAGTTCTG	sooossssssssoos	5-8-5	46	1344
688293	559	8239	8292	AGGTAGAAACTAAGTTCT	sooossssssssoos	5-8-5	59	1345
688294	560	8240	8293	GAGGTAGAAACTAAGTTC	sooossssssssoos	5-8-5	48	1346
688295	561	8241	8294	GGAGGTAGAAACTAAGTT	sooossssssssoos	5-8-5	47	1347
688296	562	8242	8295	GGGAGGTAGAAACTAAGT	sooossssssssoos	5-8-5	43	1348
688297	563	8243	8296	TGGGAGGTAGAAACTAAG	sooossssssssoos	5-8-5	49	1349
688298	564	8244	8297	GTGGGAGGTAGAAACTAA	sooossssssssoos	5-8-5	51	1350
688299	565	8245	8298	AGTGGGAGGTAGAAACTA	sooossssssssoos	5-8-5	45	1351
688300	566	8246	8299	AAGTGGGAGGTAGAAACT	sooossssssssoos	5-8-5	40	1352
688301	567	8247	8300	GAAGTGGGAGGTAGAAAC	sooossssssssoos	5-8-5	39	1353
688302	568	8248	8301	TGAAGTGGGAGGTAGAAA	sooossssssssoos	5-8-5	0	1354
688303	569	8249	8302	ATGAAGTGGGAGGTAGAA	sooossssssssoos	5-8-5	42	1355
688304	570	8250	8303	TATGAAGTGGGAGGTAGA	sooossssssssoos	5-8-5	32	1356
688305	571	8251	8304	CTATGAAGTGGGAGGTAG	sooossssssssoos	5-8-5	47	1357
688306	572	8252	8305	TCTATGAAGTGGGAGGTA	sooossssssssoos	5-8-5	33	1358
688307	573	8253	8306	CTCTATGAAGTGGGAGGT	sooossssssssoos	5-8-5	55	1359
688308	574	8254	8307	ACTCTATGAAGTGGGAGG	sooossssssssoos	5-8-5	51	1360
688309	575	8255	8308	CACTCTATGAAGTGGGAG	sooossssssssoos	5-8-5	59	1361
688310	576	8256	8309	ACACTCTATGAAGTGGGA	sooossssssssoos	5-8-5	58	1362
688311	577	8257	8310	CACACTCTATGAAGTGGG	sooossssssssoos	5-8-5	59	1363
688312	578	8258	8311	ACACACTCTATGAAGTGG	sooossssssssoos	5-8-5	42	1364
688313	579	8259	8312	CACACACTCTATGAAGTG	sooossssssssoos	5-8-5	40	1365

[0842] 表57

[0843] 靶向SEQ ID NO:1、2以及19的反义寡核苷酸与PBS对照相比对C9ORF72 mRNA水平的抑制百分比

[0844]

ISIS NO	SEQ ID NO: 1起始位点	SEQ ID NO: 2起始位点	SEQ ID NO: 19起始位点	与SEQ ID NO: 19的错配	序列	键	基序	抑制% (RTS3750)	SEQ ID NO
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	sooossssssssssoss	5-8-5	32	1130
688314	580	8260	8313	0	ACACACACTCTATGAAGT	sooossssssssssoss	5-8-5	9	1366
688315	691	n/a	9505	1	CCCTGATCTTCCATTCTC	sooossssssssssoss	5-8-5	21	1367
688316	692	n/a	9506	2	ACCCTGATCTTCCATTCT	sooossssssssssoss	5-8-5	2	1368
688317	693	n/a	9507	3	GACCCTGATCTTCCATTC	sooossssssssssoss	5-8-5	16	1369
688318	694	n/a	9508	3	TGACCCTGATCTTCCATT	sooossssssssssoss	5-8-5	18	1370
688319	695	n/a	n/a	n/a	CTGACCCTGATCTTCCAT	sooossssssssssoss	5-8-5	5	1371
688320	696	n/a	n/a	n/a	TCTGACCCTGATCTTCCA	sooossssssssssoss	5-8-5	11	1372
688321	697	n/a	n/a	n/a	CTCTGACCCTGATCTTCC	sooossssssssssoss	5-8-5	21	1373
688322	698	n/a	n/a	n/a	ACTCTGACCCTGATCTTC	sooossssssssssoss	5-8-5	26	1374
688323	699	n/a	n/a	n/a	TACTCTGACCCTGATCTT	sooossssssssssoss	5-8-5	6	1375
688324	700	n/a	12554	3	ATACTCTGACCCTGATCT	sooossssssssssoss	5-8-5	7	1376
688325	701	n/a	12555	2	AATACTCTGACCCTGATC	sooossssssssssoss	5-8-5	0	1377
687955	n/a	13641	13680	0	ATGATTTCTTGTCTGGGA	sooossssssssssoss	5-8-5	31	1378
687956	n/a	13642	13681	0	CATGATTTCTTGTCTGGG	sooossssssssssoss	5-8-5	38	1379
687957	n/a	13643	13682	0	CCATGATTTCTTGTCTGG	sooossssssssssoss	5-8-5	12	1380
687958	n/a	13644	13683	0	GCCATGATTTCTTGTCTG	sooossssssssssoss	5-8-5	27	1381
687959	n/a	13645	13684	0	GGCCATGATTTCTTGTCT	sooossssssssssoss	5-8-5	26	1382
687960	n/a	13646	13685	0	GGGCCATGATTTCTTGTC	sooossssssssssoss	5-8-5	18	1383
687961	n/a	14089	14136	0	AACTAACATGTAGGCACT	sooossssssssssoss	5-8-5	38	1384
687962	n/a	14090	14137	0	GAACTAACATGTAGGCAC	sooossssssssssoss	5-8-5	57	1385
687963	n/a	14091	14138	0	GGAACTAACATGTAGGCA	sooossssssssssoss	5-8-5	63	1386
687964	n/a	14092	14139	0	AGGAACTAACATGTAGGC	sooossssssssssoss	5-8-5	29	1387
687965	n/a	14302	14349	0	CTTCTGATTCAAGCCATT	sooossssssssssoss	5-8-5	25	1388
687966	n/a	14303	14350	0	GCTTCTGATTCAAGCCAT	sooossssssssssoss	5-8-5	51	1389
687967	n/a	14304	14351	0	TGCTTCTGATTCAAGCCA	sooossssssssssoss	5-8-5	46	1390

[0845]

687968	n/a	14305	14352	0	GTGCTTCTGATTCAAGCC	sooossssssssooss	5-8-5	21	1391
687969	n/a	14306	14353	0	AGTGCTTCTGATTCAAGC	sooossssssssooss	5-8-5	36	1392
687970	n/a	14307	14354	0	AAGTGCTTCTGATTCAAG	sooossssssssooss	5-8-5	25	1393
687971	n/a	14308	14355	0	AAAGTGCTTCTGATTCAA	sooossssssssooss	5-8-5	28	1394
687972	n/a	14309	14356	0	TAAAGTGCTTCTGATTCA	sooossssssssooss	5-8-5	0	1395
687973	n/a	14310	14357	0	CTAAAGTGCTTCTGATTC	sooossssssssooss	5-8-5	25	1396
687974	n/a	14311	14358	0	ACTAAAGTGCTTCTGATT	sooossssssssooss	5-8-5	17	1397
687975	n/a	14312	14359	0	GACTAAAGTGCTTCTGAT	sooossssssssooss	5-8-5	33	1398
687976	n/a	14313	14360	0	GGACTAAAGTGCTTCTGA	sooossssssssooss	5-8-5	47	1399
687977	n/a	14314	14361	0	AGGACTAAAGTGCTTCTG	sooossssssssooss	5-8-5	44	1400
687978	n/a	14315	14362	0	CAGGACTAAAGTGCTTCT	sooossssssssooss	5-8-5	57	1401
687979	n/a	14316	14363	0	ACAGGACTAAAGTGCTTC	sooossssssssooss	5-8-5	31	1402
687980	n/a	14317	14364	0	TACAGGACTAAAGTGCTT	sooossssssssooss	5-8-5	24	1403
687981	n/a	14318	14365	0	ATACAGGACTAAAGTGCT	sooossssssssooss	5-8-5	21	1404
687982	n/a	14319	14366	0	GATACAGGACTAAAGTGC	sooossssssssooss	5-8-5	15	1405
687983	n/a	14320	14367	0	AGATACAGGACTAAAGTG	sooossssssssooss	5-8-5	8	1406
687984	n/a	14321	14368	0	CAGATACAGGACTAAAGT	sooossssssssooss	5-8-5	1	1407
687985	n/a	14322	14369	0	ACAGATACAGGACTAAAG	sooossssssssooss	5-8-5	10	1408
687986	n/a	14323	14370	0	AACAGATACAGGACTAAA	sooossssssssooss	5-8-5	11	1409
687987	n/a	14324	14371	0	GAACAGATACAGGACTAA	sooossssssssooss	5-8-5	20	1410
687988	n/a	14325	14372	0	TGAACAGATACAGGACTA	sooossssssssooss	5-8-5	25	1411
687989	n/a	14326	14373	0	CTGAACAGATACAGGACT	sooossssssssooss	5-8-5	12	1412
687990	n/a	14327	14374	0	ACTGAACAGATACAGGAC	sooossssssssooss	5-8-5	25	1413
687991	n/a	14328	14375	0	CACTGAACAGATACAGGA	sooossssssssooss	5-8-5	8	1414
687992	n/a	14329	14376	0	ACACTGAACAGATACAGG	sooossssssssooss	5-8-5	10	1415
687993	n/a	14330	14377	0	GACACTGAACAGATACAG	sooossssssssooss	5-8-5	13	1416
687994	n/a	14331	14378	0	TGACACTGAACAGATACA	sooossssssssooss	5-8-5	25	1417
687995	n/a	14332	14379	0	CTGACACTGAACAGATAC	sooossssssssooss	5-8-5	35	1418
687996	n/a	14333	14380	0	GCTGACACTGAACAGATA	sooossssssssooss	5-8-5	24	1419
687997	n/a	14334	14381	0	GGCTGACACTGAACAGAT	sooossssssssooss	5-8-5	40	1420
687998	n/a	14335	14382	0	AGGCTGACACTGAACAGA	sooossssssssooss	5-8-5	10	1421
687999	n/a	14336	14383	0	AAGGCTGACACTGAACAG	sooossssssssooss	5-8-5	3	1422
6880	n/a	143	143	0	AAAGGCTGACACTG	sooossssssssso	5-8-	18	14

[0846]

00		37	84		AACA	oss	5		23
688001	n/a	14338	14385	0	GAAAGGCTGACACTGAAC	sooossssssssoss	5-8-5	17	1424
688002	n/a	14339	14386	0	TGAAAGGCTGACACTGAA	sooossssssssoss	5-8-5	12	1425
688003	n/a	14358	14405	0	TGGGATTTAAAATGATGT	sooossssssssoss	5-8-5	17	1426
688004	n/a	14359	14406	0	ATGGGATTTAAAATGATG	sooossssssssoss	5-8-5	11	1427
688326	n/a	13402	13443	0	CTTGAGAAGAAAGCCTTC	sooossssssssoss	5-8-5	6	1428
688327	n/a	14287	14334	0	ATTAAGGCTCTTAGGTTA	sooossssssssoss	5-8-5	0	1429
688328	n/a	13499	13530	0	GTAGACAGTCTGTTATTT	sooossssssssoss	5-8-5	27	1430
688329	n/a	14397	14444	0	TGACATGTAGAGAGATTA	sooossssssssoss	5-8-5	43	1431
688330	n/a	13827	13866	0	TGGTTTAAGGGCACAAAC	sooossssssssoss	5-8-5	0	1432
688331	n/a	13403	13444	0	ACTTGAGAAGAAAGCCTT	sooossssssssoss	5-8-5	27	1433
688332	n/a	14257	14304	0	CCTCTGATACTCCATCAT	sooossssssssoss	5-8-5	28	1434
688333	n/a	13471	13502	0	AAATCTTGTCATAGGTGA	sooossssssssoss	5-8-5	21	1435
688334	n/a	13410	13451	0	AATTCTTACTTGAGAAGA	sooossssssssoss	5-8-5	7	1436
688335	n/a	13885	13924	0	GGTGTATAGAGAATTCAG	sooossssssssoss	5-8-5	41	1437
688336	n/a	14250	14297	0	TACTCCATCATGAGCCTA	sooossssssssoss	5-8-5	35	1438
688337	n/a	13788	13827	0	GCTGGATGGAAAAAGATC	sooossssssssoss	5-8-5	12	1439
688338	n/a	13517	13548	0	GTCCCTAGAACAATCTAA	sooossssssssoss	5-8-5	28	1440
688339	n/a	14405	14452	0	GAAGAAATTGACATGTAG	sooossssssssoss	5-8-5	12	1441
688340	n/a	13724	13763	0	CATCTACAGTACAACTTA	sooossssssssoss	5-8-5	4	1442

[0847] 表58

[0848] 靶向SEQ ID NO:1、2以及19的反义寡核苷酸与PBS对照相比对C9ORF72 mRNA水平的抑制百分比

[0849]

ISIS NO	SEQ ID NO:1起始位点	SEQ ID NO:2起始位点	SEQ ID NO:19起始位点	序列	键	基序	抑制%(RTS3750)	SEQ ID NO
688341	233	7913	7966	ATCTCTGTCTTGGCAACAGC	soooossssssssoss	5-10-5	57	1443
688342	234	7914	7967	AATCTCTGTCTTGGCAACAG	soooossssssssoss	5-10-5	35	1444
688343	235	7915	7968	CAATCTCTGTCTTGGCAACA	soooossssssssoss	5-10-5	36	1445

[0850]

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	sssssssssssssssss	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	soooossssssssssooss	5-10-5	51	487
688352	322	8002	8055	GAGCCCAAATGTGCCTTACT	soooossssssssssooss	5-10-5	66	1454
688353	323	8003	8056	GGAGCCCAAATGTGCCTTAC	soooossssssssssooss	5-10-5	48	1455
619411	324	8004	8057	TGGAGCCCAAATGTGCCTTA	soooossssssssssooss	5-10-5	67	51
688354	325	8005	8058	TTGGAGCCCAAATGTGCCTT	soooossssssssssooss	5-10-5	53	1456
627608	326	8006	8059	TTTGGAGCCCAAATGTGCCT	soooossssssssssooss	5-10-5	42	1457
655175	327	8007	8060	CTTTGGAGCCCAAATGTGCC	soooossssssssssooss	5-10-5	26	488
655176	330	8010	8063	TGTCTTTGGAGCCCAAATGT	soooossssssssssooss	5-10-5	33	489
688355	331	8011	8064	CTGTCTTTGGAGCCCAAATG	soooossssssssssooss	5-10-5	56	1458
619412	332	8012	8065	TCTGTCTTTGGAGCCCAAAT	soooossssssssssooss	5-10-5	60	53
655177	333	8013	8066	TTCTGTCTTTGGAGCCCAAA	soooossssssssssooss	5-10-5	47	490
655178	334	8014	8067	GTTCTGTCTTTGGAGCCCAA	soooossssssssssooss	5-10-5	67	491
688356	335	8015	8068	TGTTCTGTCTTTGGAGCCCA	soooossssssssssooss	5-10-5	60	1459
655179	336	8016	8069	CTGTTCTGTCTTTGGAGCCC	soooossssssssssooss	5-10-5	59	492
688357	337	8017	8070	CCTGTTCTGTCTTTGGAGCC	soooossssssssssooss	5-10-5	50	1460
688358	338	8018	8071	ACCTGTTCTGTCTTTGGAGC	soooossssssssssooss	5-10-5	44	1461
65518	339	801	807	TACCTGTTCTGTCTTTG	soooossssssssssooss	5-10-	42	493

[0851]

0		9	2	GAG	oss	5		
619413	340	8020	8073	GTACCTGTTCTGTCTTTGGA	soooossssssssssoss	5-10-5	56	135
688359	341	8021	8074	AGTACCTGTTCTGTCTTTGG	soooossssssssssoss	5-10-5	38	1462
655181	342	8022	8075	AAGTACCTGTTCTGTCTTTG	soooossssssssssoss	5-10-5	31	494
655185	351	8031	8084	ATCACTGAGAAGTACCTGTT	soooossssssssssoss	5-10-5	32	498
688360	352	8032	8085	CATCACTGAGAAGTACCTGT	soooossssssssssoss	5-10-5	53	1463
619414	353	8033	8086	CCATCACTGAGAAGTACCTG	soooossssssssssoss	5-10-5	48	136
655186	354	8034	8087	TCCATCACTGAGAAGTACCT	soooossssssssssoss	5-10-5	56	499
688361	355	8035	8088	CTCCATCACTGAGAAGTACC	soooossssssssssoss	5-10-5	54	1464
655201	415	8095	8148	CACTCTCTGCATTTCGAAGG	soooossssssssssoss	5-10-5	32	521
688362	416	8096	8149	CCACTCTCTGCATTTCGAAG	soooossssssssssoss	5-10-5	39	1465
688363	417	8097	8150	ACCACTCTCTGCATTTCGAA	soooossssssssssoss	5-10-5	37	1466
655202	418	8098	8151	CACCACTCTCTGCATTTCGA	soooossssssssssoss	5-10-5	50	522
688364	419	8099	8152	GCACCACTCTCTGCATTTCG	soooossssssssssoss	5-10-5	56	1467
655203	420	8100	8153	AGCACCACTCTCTGCATTTC	soooossssssssssoss	5-10-5	56	523
655204	421	8101	8154	TAGCACCACTCTCTGCATTT	soooossssssssssoss	5-10-5	25	524
688365	422	8102	8155	ATAGCACCACTCTCTGCATT	soooossssssssssoss	5-10-5	29	1468
688366	423	8103	8156	TATAGCACCACTCTCTGCAT	soooossssssssssoss	5-10-5	31	1469
655206	427	8107	8160	CATCTATAGCACCACTCTCT	soooossssssssssoss	5-10-5	20	526
688367	428	8108	8161	ACATCTATAGCACCACTCTC	soooossssssssssoss	5-10-5	28	1470
688368	429	8109	8162	TACATCTATAGCACCACTCT	soooossssssssssoss	5-10-5	24	1471
671081	430	8110	8163	TTACATCTATAGCACCACTC	soooossssssssssoss	5-10-5	26	1052
688369	431	8111	8164	TTTACATCTATAGCACCACT	soooossssssssssoss	5-10-5	40	1472
688370	432	8112	8165	CTTTACATCTATAGCACCAC	soooossssssssssoss	5-10-5	43	1473
655207	433	8113	8166	ACTTTACATCTATAGCACCA	soooossssssssssoss	5-10-5	33	527
688371	434	8114	8167	AACTTTACATCTATAGCACC	soooossssssssssoss	5-10-5	15	1474
688372	435	8115	8168	AAACTTTACATCTATAGCAC	soooossssssssssoss	5-10-5	24	1475
655208	436	8116	8169	AAAACTTTACATCTATAGCA	soooossssssssssoss	5-10-5	28	528
655215	456	8136	8189	TCCCTTTTCAGACAAGACAA	soooossssssssssoss	5-10-5	35	535
688373	457	8137	8190	CTCCCTTTTCAGACAAGACA	soooossssssssssoss	5-10-5	42	1476
688374	458	8138	8191	ACTCCCTTTTCAGACAAGAC	soooossssssssssoss	5-10-5	57	1477
655216	459	8139	8192	CACTCCCTTTTCAGACAAGA	soooossssssssssoss	5-10-5	51	536
671082	460	8140	8193	TCACTCCCTTTTCAGACAAG	soooossssssssssoss	5-10-5	45	1053

[0852]

688375	461	8141	8194	ATCACTCCCTTTTCAGACAA	soooossssssssssooss	5-10-5	39	1478
655217	462	8142	8195	AATCACTCCCTTTTCAGACA	soooossssssssssooss	5-10-5	45	537
688376	463	8143	8196	TAATCACTCCCTTTTCAGAC	soooossssssssssooss	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

[0853] 表59

[0854] 靶向SEQ ID NO:1、2以及19的反义寡核苷酸与PBS对照相比对C9ORF72 mRNA水平的抑制百分比

[0855]

ISIS NO	SEQ ID NO:1起始位点	SEQ ID NO:2起始位点	SEQ ID NO:19起始位点	与SEQ ID NO:19的错配	序列	键	基序	抑制%(RTS3750)	SEQ ID NO
576816	310	7990	8043	0	GCCTTACTCTAGGACCAAGA	sssssssssssssssssss	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

[0856]

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	n/a	9505	3	GACCCTGATCTTCCATTCTC	soooossssssssssooss	5-10-5	34	627
688389	692	n/a	9506	3	TGACCCTGATCTTCCATTCT	soooossssssssssooss	5-10-5	19	1492
688390	693	n/a	n/a	n/a	CTGACCCTGATCTTCCATTC	soooossssssssssooss	5-10-5	21	1493
655290	694	n/a	n/a	n/a	TCTGACCCTGATCTTCCATT	soooossssssssssooss	5-10-5	67	628
672561	695	n/a	n/a	n/a	CTCTGACCCTGATCTTCCAT	soooossssssssssooss	5-10-5	25	1056
625345	696	n/a	n/a	n/a	ACTCTGACCCTGATCTTCCA	soooossssssssssooss	5-10-5	15	1494
655291	697	n/a	n/a	n/a	TACTCTGACCCTGATCTTCC	soooossssssssssooss	5-10-5	18	629
688391	698	n/a	n/a	n/a	ATACTCTGACCCTGATCTTC	soooossssssssssooss	5-10-5	40	1495
688392	699	n/a	n/a	n/a	AATACTCTGACCCTGATCTT	soooossssssssssooss	5-10-5	8	1496
619423	n/a	13642	13681	0	GCCATGATTTCTTGTCTGGG	soooossssssssssooss	5-10-5	77	383
655417	n/a	14089	14136	0	GGAACTAACATGTAGGCACT	soooossssssssssooss	5-10-5	83	738
655420	n/a	14331	14378	0	GCTGACACTGAACAGATACA	soooossssssssssooss	5-10-5	51	741
655422	n/a	14452	14499	0	ATCATTTAATTAATGTATTT	soooossssssssssooss	5-10-5	33	743
671084	n/a	14316	14363	0	ATACAGGACTAAAGTGCTTC	soooossssssssssooss	5-10-5	74	1055
688393	n/a	13641	13680	0	CCATGATTTCTTGTCTGGGA	soooossssssssssooss	5-10-5	54	1497
688394	n/a	13643	13682	0	GGCCATGATTTCTTGTCTGG	soooossssssssssooss	5-10-5	52	1498
688395	n/a	13644	13683	0	GGGCCATGATTTCTTGTCTG	soooossssssssssooss	5-10-5	46	1499
688396	n/a	13731	13770	0	ACTTAAGTTCATCTACAGTA	soooossssssssssooss	5-10-5	18	1500
688397	n/a	13792	13831	0	TCCACTGCTGGATGGAAAAA	soooossssssssssooss	5-10-5	20	1501
688398	n/a	13968	14007	0	ATATTATTTATCTTACTCAA	soooossssssssssooss	5-10-5	32	1502
688399	n/a	13982	14021	0	GTTCTAAGTGCTTTATATTA	soooossssssssssooss	5-10-5	30	1503
688400	n/a	14090	14137	0	AGGAACTAACATGTAGGCAC	soooossssssssssooss	5-10-5	87	1504
688401	n/a	14122	14169	0	ATATAAGATAATACATGTAA	soooossssssssssooss	5-10-5	6	1505
688402	n/a	14243	14290	0	CATCATGAGCCTAAAGGAAA	soooossssssssssooss	5-10-5	22	1506
688403	n/a	14244	14291	0	CCATCATGAGCCTAAAGGAA	soooossssssssssooss	5-10-5	37	1507
688404	n/a	14300	14347	0	CTTCTGATTCAAGCCATTAA	soooossssssssssooss	5-10-5	76	1508
6884	n/a	143	143	0	TGCTTCTGATTCAAG	soooossssssssss	5-10	55	15

[0857]

05		02	49		CCATT	sooss	-5		09
688406	n/a	14303	14350	0	GTGCTTCTGATTCAAGCCAT	soooosssssssssssooss	5-10-5	50	1510
688407	n/a	14304	14351	0	AGTGCTTCTGATTCAAGCCA	soooosssssssssssooss	5-10-5	68	1511
688408	n/a	14305	14352	0	AAGTGCTTCTGATTCAAGCC	soooosssssssssssooss	5-10-5	41	1512
688409	n/a	14306	14353	0	AAAGTGCTTCTGATTCAAGC	soooosssssssssssooss	5-10-5	18	1513
688410	n/a	14307	14354	0	TAAAGTGCTTCTGATTCAAG	soooosssssssssssooss	5-10-5	29	1514
688411	n/a	14308	14355	0	CTAAAGTGCTTCTGATTCAA	soooosssssssssssooss	5-10-5	43	1515
688412	n/a	14309	14356	0	ACTAAAGTGCTTCTGATTCA	soooosssssssssssooss	5-10-5	33	1516
688413	n/a	14310	14357	0	GACTAAAGTGCTTCTGATTC	soooosssssssssssooss	5-10-5	49	1517
688414	n/a	14311	14358	0	GGACTAAAGTGCTTCTGATT	soooosssssssssssooss	5-10-5	49	1518
688415	n/a	14312	14359	0	AGGACTAAAGTGCTTCTGAT	soooosssssssssssooss	5-10-5	55	1519
688416	n/a	14313	14360	0	CAGGACTAAAGTGCTTCTGA	soooosssssssssssooss	5-10-5	71	1520
688417	n/a	14314	14361	0	ACAGGACTAAAGTGCTTCTG	soooosssssssssssooss	5-10-5	66	1521
688418	n/a	14315	14362	0	TACAGGACTAAAGTGCTTCT	soooosssssssssssooss	5-10-5	61	1522
688419	n/a	14317	14364	0	GATACAGGACTAAAGTGCTT	soooosssssssssssooss	5-10-5	76	1523
688420	n/a	14318	14365	0	AGATACAGGACTAAAGTGCT	soooosssssssssssooss	5-10-5	46	1524
688421	n/a	14319	14366	0	CAGATACAGGACTAAAGTGC	soooosssssssssssooss	5-10-5	53	1525
688422	n/a	14320	14367	0	ACAGATACAGGACTAAAGTG	soooosssssssssssooss	5-10-5	23	1526
688423	n/a	14321	14368	0	AACAGATACAGGACTAAAGT	soooosssssssssssooss	5-10-5	28	1527
688424	n/a	14322	14369	0	GAACAGATACAGGACTAAAG	soooosssssssssssooss	5-10-5	26	1528
688425	n/a	14323	14370	0	TGAACAGATACAGGACTAAA	soooosssssssssssooss	5-10-5	13	1529
688426	n/a	14324	14371	0	CTGAACAGATACAGGACTAA	soooosssssssssssooss	5-10-5	27	1530
688427	n/a	14325	14372	0	ACTGAACAGATACAGGACTA	soooosssssssssssooss	5-10-5	37	1531
688428	n/a	14326	14373	0	CACTGAACAGATACAGGACT	soooosssssssssssooss	5-10-5	35	1532
688429	n/a	14327	14374	0	ACACTGAACAGATACAGGAC	soooosssssssssssooss	5-10-5	28	1533
688430	n/a	14328	14375	0	GACACTGAACAGATACAGGA	soooosssssssssssooss	5-10-5	39	1534
688431	n/a	14329	14376	0	TGACACTGAACAGATACAGG	soooosssssssssssooss	5-10-5	38	1535
688432	n/a	14330	14377	0	CTGACACTGAACAGATACAG	soooosssssssssssooss	5-10-5	64	1536
688433	n/a	14332	14379	0	GGCTGACACTGAACAGATAC	soooosssssssssssooss	5-10-5	50	1537
688434	n/a	14333	14380	0	AGGCTGACACTGAACAGATA	soooosssssssssssooss	5-10-5	18	1538
688435	n/a	14334	14381	0	AAGGCTGACACTGAACAGAT	soooosssssssssssooss	5-10-5	45	1539
688436	n/a	14335	14382	0	AAAGGCTGACACTGAACAGA	soooosssssssssssooss	5-10-5	28	1540
688437	n/a	14336	14383	0	GAAAGGCTGACACTGAACAG	soooosssssssssssooss	5-10-5	18	1541

[0858]

688438	n/a	14337	14384	0	TGAAAGGCTGACACTGAACA	soooosssssssssooss	5-10-5	23	1542
688439	n/a	14358	14405	0	AATGGGATTTAAAATGATGT	soooosssssssssooss	5-10-5	26	1543
688440	n/a	14359	14406	0	AAATGGGATTTAAAATGATG	soooosssssssssooss	5-10-5	30	1544
688441	n/a	14360	14407	0	CAAATGGGATTTAAAATGAT	soooosssssssssooss	5-10-5	16	1545

[0859] 表60

[0860] 靶向SEQ ID NO:1、2以及19的反义寡核苷酸与PBS对照相比对C9ORF72 mRNA水平的抑制百分比

[0861]

ISIS NO	SEQ ID NO:1起始位点	SEQ ID NO:2起始位点	SEQ ID NO:19起始位点	序列	键	基序	抑制%(RTS3750)	SEQ ID NO
576816	310	7990	8043	GCCTTACTCTAGGACCAAGA	sssssssssssssssss	5-10-5	62	20
619420	310	7990	8043	GCCTTACTCTAGGACCAAGA	soooosssssssssooss	5-10-5	75	20
688078	313	7993	8046	TGCCTTACTCTAGGACCA	soooosssssssssooss	5-8-5	67	1130
688237	485	8165	8218	ATCAAAGATTAATGAAAC	soooosssssssssooss	5-8-5	42	1289
688238	486	8166	8219	CATCAAAGATTAATGAAA	soooosssssssssooss	5-8-5	0	1290
688239	487	8167	8220	CCATCAAAGATTAATGAA	soooosssssssssooss	5-8-5	39	1291
688240	488	8168	8221	TCCATCAAAGATTAATGA	soooosssssssssooss	5-8-5	45	1292
688241	489	8169	8222	TTCCATCAAAGATTAATG	soooosssssssssooss	5-8-5	0	1293
688242	490	8170	8223	TTTCCATCAAAGATTAAT	soooosssssssssooss	5-8-5	53	1294
688243	491	8171	8224	GTTTCCATCAAAGATTAA	soooosssssssssooss	5-8-5	46	1295
688244	492	8172	8225	AGTTTCCATCAAAGATTA	soooosssssssssooss	5-8-5	43	1296
688245	493	8173	8226	CAGTTTCCATCAAAGATT	soooosssssssssooss	5-8-5	0	1297
688246	494	8174	8227	CCAGTTTCCATCAAAGAT	soooosssssssssooss	5-8-5	44	1298
688247	495	8175	8228	TCCAGTTTCCATCAAAGA	soooosssssssssooss	5-8-5	46	1299
688248	496	8176	8229	TTCCAGTTTCCATCAAAG	soooosssssssssooss	5-8-5	58	1300
688249	497	8177	8230	ATTCCAGTTTCCATCAAA	soooosssssssssooss	5-8-5	46	1301
688250	498	8178	8231	CATTCCAGTTTCCATCAA	soooosssssssssooss	5-8-5	50	1302
688251	499	8179	8232	CCATTCCAGTTTCCATCA	soooosssssssssooss	5-8-5	58	1303
6882	500	8180	823	CCCATTCCAGTTTCCA	soooosssssssssoo	5-8-5	66	1304

[0862]

52			3	TC	ss			
688253	501	8181	8234	CCCCATTCCAGTTTCCAT	sooossssssssssooss	5-8-5	59	1305
688254	502	8182	8235	TCCCCATTCCAGTTTCCA	sooossssssssssooss	5-8-5	52	1306
688255	503	8183	8236	ATCCCCATTCCAGTTTCC	sooossssssssssooss	5-8-5	61	1307
688256	504	8184	8237	GATCCCCATTCCAGTTTC	sooossssssssssooss	5-8-5	50	1308
688257	505	8185	8238	CGATCCCCATTCCAGTTT	sooossssssssssooss	5-8-5	48	1309
688258	506	8186	8239	GCGATCCCCATTCCAGTT	sooossssssssssooss	5-8-5	44	1310
688259	507	8187	8240	TGCGATCCCCATTCCAGT	sooossssssssssooss	5-8-5	49	1311
688260	508	8188	8241	CTGCGATCCCCATTCCAG	sooossssssssssooss	5-8-5	70	1312
688261	509	8189	8242	GCTGCGATCCCCATTCCA	sooossssssssssooss	5-8-5	72	1313
688262	510	8190	8243	TGCTGCGATCCCCATTCC	sooossssssssssooss	5-8-5	47	1314
688263	511	8191	8244	GTGCTGCGATCCCCATTC	sooossssssssssooss	5-8-5	0	1315
688264	512	8192	8245	TGTGCTGCGATCCCCATT	sooossssssssssooss	5-8-5	56	1316
688265	513	8193	8246	ATGTGCTGCGATCCCCAT	sooossssssssssooss	5-8-5	65	1317
688266	514	8194	8247	TATGTGCTGCGATCCCCA	sooossssssssssooss	5-8-5	61	1318
688267	533	8213	8266	AAGTATAATTGATAGTCC	sooossssssssssooss	5-8-5	47	1319
688268	534	8214	8267	GAAGTATAATTGATAGTC	sooossssssssssooss	5-8-5	48	1320
688269	535	8215	8268	GGAAGTATAATTGATAGT	sooossssssssssooss	5-8-5	35	1321
688270	536	8216	8269	TGGAAGTATAATTGATAG	sooossssssssssooss	5-8-5	41	1322
688271	537	8217	8270	GTGGAAGTATAATTGATA	sooossssssssssooss	5-8-5	48	1323
688272	538	8218	8271	TGTGGAAGTATAATTGAT	sooossssssssssooss	5-8-5	42	1324
688273	539	8219	8272	CTGTGGAAGTATAATTGA	sooossssssssssooss	5-8-5	32	1325
688274	540	8220	8273	TCTGTGGAAGTATAATTG	sooossssssssssooss	5-8-5	0	1326
688275	541	8221	8274	GTCTGTGGAAGTATAATT	sooossssssssssooss	5-8-5	0	1327
688276	542	8222	8275	TGTCTGTGGAAGTATAAT	sooossssssssssooss	5-8-5	65	1328
688277	543	8223	8276	CTGTCTGTGGAAGTATAA	sooossssssssssooss	5-8-5	0	1329
688278	544	8224	8277	TCTGTCTGTGGAAGTATA	sooossssssssssooss	5-8-5	62	1330
688279	545	8225	8278	TTCTGTCTGTGGAAGTAT	sooossssssssssooss	5-8-5	55	1331
688280	546	8226	8279	GTTCTGTCTGTGGAAGTA	sooossssssssssooss	5-8-5	77	1332
688281	547	8227	8280	AGTTCTGTCTGTGGAAGT	sooossssssssssooss	5-8-5	63	1333
688282	548	8228	8281	AAGTTCTGTCTGTGGAAG	sooossssssssssooss	5-8-5	49	1334
688283	549	8229	8282	TAAGTTCTGTCTGTGGAA	sooossssssssssooss	5-8-5	0	1335
688284	550	8230	8283	CTAAGTTCTGTCTGTGGA	sooossssssssssooss	5-8-5	54	1336

[0863]

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

[0864] 实施例13:在HepG2细胞中人C9ORF72 mRNA的剂量依赖性反义抑制

[0865] 选择来自上文所描述的研究的对C9ORF72 mRNA展现显著体外抑制的反义寡核苷酸并且在HepG2细胞中在各种剂量下进行测试。还测试了在上文的实施例2中所描述的ISIS 619420。在具有类似培养条件的一系列实验中测试反义寡核苷酸。各实验的结果提供于以下所示的单独的表格中。以20,000个细胞/孔的密度涂铺细胞并且使用电穿孔用0.33μM、1.00μM、3.00μM或9.00μM浓度的反义寡核苷酸转染。在约16小时的处理时间之后,从细胞分

离RNA并且通过定量实时PCR测量C9ORF72 mRNA水平。人引物探针组RTS3750用于测量总C9ORF72 mRNA水平。根据如通过RIBOGREEN®所测量的总RNA含量调节C9ORF72 mRNA水平。结果表示为相对于未处理的对照细胞的C9ORF72水平的抑制百分比。

[0866] 各寡核苷酸的半数最大抑制浓度(IC^{50})也提供于下表中。如下表中所示,在一些用反义寡核苷酸处理的细胞中,总C9ORF72 mRNA水平以剂量依赖性方式降低。

[0867] 表61

[0868] 在HepG2细胞中总C9ORF72 mRNA水平的剂量依赖性抑制

[0869]

ISIS No	0.33 μM	1.00 μM	3.00 μM	9.00 μM	IC_{50} (μM)
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

[0870]

688347	41	60	79	89	0.5
688348	57	61	85	92	<0.3
688352	51	64	71	75	<0.3

[0871] 表62

[0872] 在HepG2细胞中总C9ORF72 mRNA水平的剂量依赖性抑制

[0873]

ISIS No	0.33 μM	1.00 μM	3.00 μM	9.00 μM	IC_{50} (μM)
619412	48	69	83	87	0.3
619413	34	33	47	85	1.8
619420	53	72	80	84	<0.3
655173	48	62	76	89	0.4
655174	38	59	82	79	0.6
655179	47	68	83	80	0.3
655186	40	53	82	85	0.6
655203	28	61	87	79	0.7
655230	36	59	77	89	0.7
655231	49	69	78	81	<0.3
688349	40	63	84	79	0.5
688351	47	74	81	88	0.3
688355	50	56	79	83	0.4
688356	47	64	78	85	0.3
688364	29	44	57	78	1.5
688374	38	50	79	70	0.8
688378	41	67	85	87	0.4
688379	39	42	83	83	0.8
688380	50	62	68	82	0.3

[0874] 表63

[0875] 在HepG2细胞中总C9ORF72 mRNA水平的剂量依赖性抑制

[0876]

ISIS No	0.33 μM	1.00 μM	3.00 μM	9.00 μM	IC_{50} (μM)
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

[0877]

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

[0878] 实施例14:小鼠中靶向人C9ORF72的反义寡核苷酸的耐受性

[0879] 在标准小鼠模型中测试来自以上实施例的反义寡核苷酸以评估寡核苷酸耐受性。通过标准FOB测定和对GFAP和/或AIF表达水平的测量来评估啮齿动物。

[0880] 小鼠组施用单次ICV剂量的700μg ISIS寡核苷酸。

[0881] 小鼠FOB测定

[0882] 在注射后3小时、一周、2周、4周、6周以及8周,根据7个不同的准则评估各小鼠。7个准则是(1)小鼠是聪明的、警觉的并且具反应性;(2)在没有刺激的情况下小鼠站立或弓起背部;(3)在没有刺激的情况下小鼠显示任何运动;(4)小鼠在其被提起之后展示向前的运动;(5)小鼠在其被提起之后展示任何运动;(6)小鼠对尾部夹捏作出反应;(7)规则呼吸。对于7个不同准则中的各者,如果各小鼠满足准则,那么给予其子得分0,或者如果其不满足,那么则为1。在评估所有7个准则之后,将各小鼠的子得分求和并且然后对各组取平均值。举例来说,如果小鼠在700μg ICV剂量之后3小时是聪明的、警觉的并且具反应性并且满足所有其他准则,那么其将得到总计得分0。如果另一小鼠在700μg ICV剂量之后3小时不是聪明的、警觉的并且具反应性,但满足所有其他准则,那么其将得到得分为1。

[0883] 结果表示为各组中各小鼠的单个得分。在8周之后通过qRT-PCR评估小鼠的胸脊髓中GFAP和AIF1的表达水平。

[0884] 使用cEt寡核苷酸的研究1

[0885] 此研究中所测试的寡核苷酸提供于下表中。以下给出FOB得分。

[0886] 表64

[0887] 靶向SEQ ID NO:2的反义寡核苷酸

[0888]

ISIS No	起始位点
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

[0889] 表65

[0890] C57/B16小鼠中的FOB得分

[0891]

	3 h
PBS	0, 0, 0, 0
672744	7, 7, 7, 7
672747	7, 7, 7, 7

[0892]

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

[0893] 使用cEt寡核苷酸的研究2

[0894] 在此研究中所测试的寡核苷酸提供于下表中。以下给出FOB得分。

[0895] 表66

[0896] 靶向SEQ ID NO:2的反义寡核苷酸

[0897]

ISIS No	SEQ ID NO: 2 的起始位点
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

[0898]

673079	1373
673082	1376
673088	1396
673125	1434
673126	1435
673127	1436
672832	1441

[0899] 表67

[0900] C57/B16小鼠中的FOB得分

[0901]

	3h
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

[0902] 使用cEt寡核苷酸的研究3

[0903] 此研究中所测试的寡核苷酸提供于下表中。以下给出FOB得分。

[0904] 表68

[0905] 靶向SEQ ID NO:2的反义寡核苷酸

[0906]

ISIS No	SEQ ID NO:2的起始位点
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

[0907] 表69

[0908] C57/B16小鼠中的FOB得分

[0909]

	3 h
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

[0910]

673275	1, 1, 1, 1
673276	3, 3, 3, 3
673280	1, 1, 1, 1

[0911] 使用cEt寡核苷酸的研究4

[0912] 此研究中所测试的寡核苷酸提供于下表中。以下给出FOB得分。

[0913] 表70

[0914] 靶向SEQ ID NO:2的反义寡核苷酸

[0915]

ISIS No	SEQ ID NO:2的起始位点
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

[0916] 表71

[0917] C57/B16小鼠中的FOB得分

[0918]

	3 h

[0919]

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

[0920] 使用MOE寡核苷酸的研究1

[0921] 此研究中所测试的寡核苷酸提供于下表中。以下给出FOB得分。

[0922] 表72

[0923] 靶向SEQ ID NO:2的反义寡核苷酸

[0924]

ISIS No	SEQ ID NO: 2 的起始位点
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

[0925]

655016	1458
655017	1459

[0926] 表73

[0927] C57/B16小鼠中的FOB得分

[0928]

	3h
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

[0929] 使用MOE寡核苷酸的研究2

[0930] 此研究中所测试的寡核苷酸提供于下表中。以下给出FOB得分。

[0931] 表74

[0932] 靶向SEQ ID NO:2的反义寡核苷酸

[0933]

ISIS No	SEQ ID NO: 2 的起始位点
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

[0934]

[0935] 表75

[0936] C57/B16小鼠中的FOB得分

[0937]

	3h
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

[0938] 使用MOE寡核苷酸的研究3

[0939] 此研究中所测试的寡核苷酸提供于下表中。以下给出FOB得分。

[0940] 表76

[0941] 靶向SEQ ID NO:2的反义寡核苷酸

[0942]

ISIS No	SEQ ID NO: 2 的起始位点
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

[0943]

[0944] 表77

[0945] C57/B16小鼠中的FOB得分

[0946]

	3h
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

[0947] 使用MOE寡核苷酸的研究4

[0948] 此研究中所测试的寡核苷酸提供于下表中。以下给出FOB得分。

[0949] 表78

[0950] 靶向SEQ ID NO:2的反义寡核苷酸

[0951]

ISIS No	SEQ ID NO: 2 的起始位点
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

[0952] 表79

[0953] C57/B16小鼠中的FOB得分

[0954]

	3 h
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

[0955]

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

[0956] 实施例15:大鼠中靶向人C9ORF72的反义寡核苷酸的耐受性

[0957] 在标准大鼠模型中测试来自以上实施例的反义寡核苷酸以评估寡核苷酸耐受性。通过标准FOB测定和对GFAP和/或AIF表达水平的测量来评估啮齿动物。斯普雷格-多利大鼠组经鞘内施用2,000μg或3,000μg的如下表中所指定的ISIS寡核苷酸。

[0958] 大鼠FOB分析

[0959] 在注射后3小时、一周、2周、4周、6周以及8周,评估各大鼠身体7个不同部位的运动。7个身体部位是(1)大鼠的尾部;(2)大鼠的后面姿势(posterior posture);(3)大鼠的后肢;(4)大鼠的后爪;(5)大鼠的前爪;(6)大鼠的前面姿势(anterior posture);以及(7)大鼠的头部。对于7个不同身体部位中的各者,如果身体部位运动,那么给予各大鼠子得分0,或者如果身体部位瘫痪,那么则为1。在评估7个身体部位中的各者之后,将各大鼠的子得分求和并且然后对各组取平均值。生理盐水处理的大鼠通常得到得分为0。

[0960] 使用3,000μg5-10-5 MOE寡核苷酸的研究1

[0961] 此研究中所测试的寡核苷酸提供于下表中。以下给出FOB得分。

[0962] 表80

[0963] 靶向SEQ ID NO:2的反义寡核苷酸

[0964]

ISIS No	SEQ ID NO: 2 的起始位点
619185	1338
619186	1339
619187	1340

[0965]

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

[0966] 表81

[0967] 斯普雷格-多利大鼠中的FOB得分

[0968]

	3h
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

[0969] 使用3,000μg5-10-5 MOE寡核苷酸的研究2

[0970] 此研究中所测试的寡核苷酸提供于下表中。以下给出FOB得分。

[0971] 表82

[0972] 靶向SEQ ID NO:2的反义寡核苷酸

[0973]

ISIS No	SEQ ID NO:2的起始位点
619176	1329
619183	1336
619253	1406
619260	1413
619276	1429
619292	1445
619293	1446
619307	1466
619317	1476
619338	1505
619339	1506
619342	1509

[0974] 表83

[0975] 斯普雷格-多利大鼠中的FOB得分

[0976]

	3h
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	ND
619307	ND
619317	6,6,7
619338	7,7,7
619339	7,6,3
619342	6,6,6

[0977] 使用3,000μg5-8-5 MOE寡核苷酸的研究3

[0978] 此研究中所测试的寡核苷酸提供于下表中。以下给出FOB得分。

[0979] 表84

[0980] 靶向SEQ ID NO:2的反义寡核苷酸

[0981]

ISIS No	SEQ ID NO:2的起始位点
672595	1340
672599	1344
672602	1347
672624	1372
672636	1399
672637	1400
672640	1403
672642	1405
672651	1414
672652	1415

[0982] 表85

[0983] 斯普雷格-多利大鼠中的FOB得分

[0984]

	3h
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

[0985] 使用3,000μg5-8-5 MOE寡核苷酸的研究4

[0986] 此研究中所测试的寡核苷酸提供于下表中。以下给出FOB得分。

[0987] 表86

[0988] 靶向SEQ ID NO:2的反义寡核苷酸

[0989]

ISIS No	SEQ ID NO:2的起始位点
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

[0990] 表87

[0991] 斯普雷格-多利大鼠中的FOB得分

[0992]

ISIS No	3 h
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	ND

[0993]

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

[0994] 使用3,000μg5-10-5 MOE寡核苷酸的研究5

[0995] 此研究中所测试的寡核苷酸提供于下表中。FOB得分在下文中给出并且表明几种寡核苷酸在此模型中是可耐受的。

[0996] 表88

[0997] 靶向SEQ ID NO:2的反义寡核苷酸

[0998]

ISIS No	SEQ ID NO: 2 的起始位点
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	mRNA

[0999] 表89

[1000] 斯普雷格-多利大鼠中的FOB得分

[1001]

	3 h

[1002]

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

[1003] 使用2,000μg5-8-5 MOE寡核苷酸的研究6

[1004] 此研究中所测试的寡核苷酸提供于下表中。FOB得分在下文中给出并且表明几种寡核苷酸在此模型中是可耐受的。

[1005] 表90

[1006] 靶向SEQ ID NO:2的反义寡核苷酸

[1007]

ISIS No	SEQ ID NO: 2 的起始位点
687978	14315
688022	7918
688077	7992
688088	8003
688089	8004
688099	8014
688100	8015

[1008] 表91

[1009] 斯普雷格-多利大鼠中的FOB得分

[1010]

	3h
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

[1011] 使用2,000 μg 5-8-5和5-10-5 MOE寡核苷酸的研究7

[1012] 此研究中所测试的寡核苷酸提供于下表中。FOB得分在下文中给出并且表明几种寡核苷酸在此模型中是可耐受的。

[1013] 表92

[1014] 靶向SEQ ID NO:2的反义寡核苷酸

[1015]

ISIS No	SEQ ID NO: 2 的起始位点
688101	8016
688348	7993
688356	8015
688380	8184
688382	8187
688400	14090
688407	14304
688415	14312
688416	14313
688417	14314

[1016] 表93

[1017] 斯普雷格-多利大鼠中的FOB得分

[1018]

	3h
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

[1019] 实施例16:来自WO 2014/062691的寡核苷酸的急性耐受性

[1020] 在小鼠中在急性耐受性研究中测试WO 2014/062691中所描述的寡核苷酸。所测试的寡核苷酸包括ISIS 576816、ISIS 576974、ISIS 577061、ISIS 577065以及ISIS 577083，其是具有完全硫代磷酸酯骨架并且各胞嘧啶是5-甲基胞嘧啶的5-10-5 MOE间隔体。序列提供于下表中。将小鼠分成3只或4只小鼠的组。各小鼠组中的各小鼠施用单次ICV剂量的700ug下表中的寡核苷酸。在注射后3小时，根据7个不同准则评估各小鼠。7个准则是(1)小鼠是聪明的、警觉的并且具反应性；(2)在没有刺激的情况下小鼠站立或弓起背部；(3)在没有刺激的情况下小鼠显示任何运动；(4)小鼠在其被提起之后展示向前的运动；(5)小鼠在其被提起之后展示任何运动；(6)小鼠对尾部夹捏作出反应；(7)规则呼吸。对于7个不同准则中的各者，如果各小鼠满足准则，那么给予其子得分0，或者如果其不满足，那么则为1。在评估所有7个准则之后，将各小鼠的子得分求和并且然后对各组取平均值。举例来说，如果小鼠在ICV剂量之后3小时是聪明的、警觉的并且具反应性并且满足所有其他准则，那么其将得到总和得分0。如果另一小鼠在剂量之后3小时不是聪明的、警觉的并且具反应性，但满

足所有其他准则，那么其将得到得分为1。生理盐水处理的小鼠通常得到得分为0。结果表示为下表中各处理组的平均得分。这些结果证实ISIS 576816、ISIS 576974、ISIS 577061、ISIS 577065以及ISIS 577083是不良耐受的。

[1021] 表94

[1022] 来自WO 2014/062691的反义寡核苷酸

[1023]

ISIS No	序列	SEQ ID NO
576816	GCCTTACTCTAGGACCAAGA	20
576974	GGGACACTACAAGGTAGTAT	401
577061	TACAGGCTGCGGTTGTTTCC	97
577065	CCCGGCCCCTAGCGCGCGAC	98
577083	GGTAACTTCAAACTCTTGGG	382

[1024] 表95

[1025] 小鼠中的FOB得分

[1026]

	3h	5h
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

[1027] 在斯普雷格-多利大鼠中测试来自上文所描述的研究的间隔体，包括先前公开于WO 2014/062691中的化合物ISIS 576816、ISIS 576974、ISIS 577061、ISIS 577065以及ISIS 577083的耐受性。将大鼠鞘内注射3mg单次剂量的ISIS寡核苷酸。大鼠对照组鞘内注射PBS。使用功能观察组合试验(FOB)在给药后3小时评估急性耐受性。此得分用于评估化合物的急性耐受性，其中较低得分表示化合物耐受性较好。对照动物通常具有得分‘0’或‘1’。在注射后3小时，通过将各大鼠放置于笼子顶部并且评估某些功能来观察大鼠，视大鼠在目标区域内展现(0)或不展现(1)各功能的正常功能而定分配数字‘0’或‘1’，并且然后将总得分相加。评估七个区域，包括尾部、后爪、后腿、臀部、正面姿势(front posture)、前爪以及头部。

[1028] 小鼠中的不良急性耐受性通常预示大鼠中的不良急性耐受性。举例来说，ISIS 619185(参见上文的实施例14)在小鼠中具有急性耐受性得分7、6、6、6(4个动物)，而在大鼠中具有急性耐受性得分为7、7、6(3个动物)(参见上文的实施例15)。ISIS 619342(参见上文的实施例14)在小鼠中具有急性耐受性得分6、6、6、6(4个动物)，而在大鼠中急性耐受性得分为6、6、6(3个动物)(参见上文的实施例15)。两种化合物均被认为是急性不良耐受的。因此，预期先前公开于WO2014/062691中的化合物ISIS 576816、ISIS 576974、ISIS 577061、ISIS 577065以及ISIS 577083将与在小鼠中类似在大鼠中显示高FOB得分。

序列表

<110> Isis制药公司

<120> 用于调节C9ORF72表达的组合物

<130> BIOL0235WO

<160> 1548

<170> PatentIn版本3.5

<210> 1
<211> 3339
<212> DNA
<213> 智人

<400> 1

[0001]

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 gtttttttgtc 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

[0002]

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 ttattttatt 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> DNA
<213> 智人

<400> 2
caaagaaaag ggggaggttt tgttaaaaaa gagaaatgtt acatagtgct ctttgagaaa 60

[0003] 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

[0004]

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 agaaaagggа 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

[0005]

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 tgtattttta gtagaggtgg ggtttcacca 4320

[0006]

tgttggccag gctggtcttg agctcctgac ctcaggtgat ccacctgcct cggcctacca 4380

aagagctggg ataacaggtg tgacccacca tgcccggccc attttttttt 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 ttttttttta cttgttagtc gtttttgtta 5940

aaaactaaaa cacacacact ttcacctagg catagacagg attaggatca tcagtatcac 6000

[0007]

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

[0008]

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 gttttttgtc 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 tacccctgcc cccatttttt ccctaaagta 9300

gaaagtattt ttcttgtgaa ctaaattact acacaagaac atgtctattg aaaaataagc 9360

[0009]

aagtatcaaa atgttgtggg ttgtttttt 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 ctttttttt 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 ggatttttt 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

[0010]

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 gttatttta ttttttattg cccagcttct 12480

ctcatattac gtgatttct 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

[0011]

ttgtcataca tactattcac atacagtatt agccacttta gcaaataagc acacacaaaa 12780

tcctggattt atggcaaaa 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 tgtttttgg ggagtcttga ttctcggaaa tgaaggcagt gtgttatatt 13260

gaatccagac ttccgaaaac ttgtatatta aaagtgttat ttcaacacta tgttacagcc 13320

agactaattt ttttatttt 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

[0012]

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

ttttttgta 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

ttttttttt 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

[0013]

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 tgccttttc 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 taccctttgt gttccaggtg ggtccctgtt 16740

cctacatgtc tagcctcagg actttttttt 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

[0014]

tgaatccagt gaatacccac tgttaatatt tggtatatct ctttctagtc ttttttttccc 17820

ttttgcatgt attttcttta agactcccac ccccactgga tcatctctgc atgttctaat 17880

ctgctttttt 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 catttttttaa 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 ttttttttaaa 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

[0015]

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 acccatttttt 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

taaattttct 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

[0016]

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

[0017]

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 ccccttacg 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 ttgtttttttg 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

[0018]

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

[0019]

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 ctttttttt ttttttttt ttttttcca 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 gatctttttt tcagaaacag aaaatagttc cttgagtact tccttcttgc 27780

atttctgcct atgtttttga agttgttgct gtttgcctgc aataggctat aaggaatagc 27840

[0020]

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> DNA
<213> 智人

<400> 3
attcccggga tacgtaacct acggtgtccc gctaggaaag agaggtgcgt caaacagcga 60

[0021] 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 agtttttttgt 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

atttttttcc ttttccataa aaagcttggg aatggaagac aacaattccc attcttttt 960

tgcgttccac ccctatgtga caacagaaat ttttggggaa acaacaacga aaaaatttta 1020

tcccgcgcgc a 1031

<210> 4
<211> 3244
<212> DNA
<213> 智人

<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

[0022] 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

[0023]

ttcacagaaa agccttgaca ctaataaaat atatagaaga cgatacgcag aagggaaaaa 1380

agcccttaa 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

ttttttttcag 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> DNA
<213> 智人

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

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

[0024]

<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> DNA
<213> 智人

<400> 6

[0025]

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> DNA
<213> 智人

<220>
<221> misc_feature
<222> (166)..(166)
<223> n是a、c、g或t

<400> 7
[0026] 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> DNA
<213> 智人

<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

[0027]

<210> 9
<211> 169
<212> DNA
<213> 智人

<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> DNA
<213> 智人

<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> DNA

〈213〉 小家鼠

〈400〉 11

[0028]

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

[0029]

ttgcggtccc tgcgccggcg gtgaaggcgc agcagcggcg agtgggtgag tgagacgcgc 1680

gggcggaggg gggctgctgc cacggtcggc tcgcgggccg gccggctccg ggtaccagcg 1740

gggttttttt ctccttcgag gtgaactcct ccctgtcccc cgggcgaaag agcccttggc 1800

cttgcaggag ttgcgggggc cgcggcggtg cggaggggat ggggatgggc ctcatctttg 1860

ctgtccgccc gcgctccccg atcccgaccc ggagcgtctc ccgggcccтt 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

ggggggggaga 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

[0030]

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

[0031]

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

[0032]

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

[0033]

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

[0034]

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 gttttttaaa 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 caccctgag 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

[0035]

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

[0036]

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

[0037]

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

gggtcctttt 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

[0038]

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

[0039]

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

[0040]

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

[0041]

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 gggggccaa 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 ttttttttttt 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

[0042]

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

[0043]

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

[0044]

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

[0045]

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

[0046]

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 aagtatttt 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

[0047]

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 ggcctttcta aagtctgtaa acggattcct ctttgaatta ttaatgggaa 33480

atagcctgta tattaaccgt taaagcagca ttctccatcc tagtggctgc ttcaggtcca 33540

[0048]

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

[0049]

ttttgttggt ttattgtagt tctgtcaaag aaagtggcat ttgtttttat aattgttgcc 35280

aacttttaag gttaattttc attatttttg agccgaatta aaatgcgcac ctcctgtgcc 35340

tttcccaatc ttggaaaata taatttcttg gcagagggtc agatttcagg gcccagtcac 35400

tttcatctga ccacccttttg 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 aataccttttg 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 attttttaa gctcttttta 37620

aaaccacctt agaatgaaag cttttgactt cttattaaca tgcactaact tcatatacac 37680

[0050] 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> DNA
<213> 褐家鼠

<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

[0051]

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

[0052] 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> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 引物

<400> 13
gggtctagca agagcaggtg 20

<210> 14
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 引物

<400> 14
gtcttggcaa cagctggaga t 21

<210> 15
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 探针

[0053] <400> 15
tgatgtcgac tctttgccca ccgc 24

<210> 16
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 引物

<400> 16
tgtgacagtt ggaatgcagt ga 22

<210> 17
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 引物

<400> 17
gccacttaaa gcaatctctg tcttg 25

<210> 18

〈211〉 21
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 探针

〈400〉 18
tcgactcttt gcccaccgcc a 21

〈210〉 19
〈211〉 30001
〈212〉 DNA
〈213〉 猕猴

〈220〉
〈221〉 misc_feature
〈222〉 (26113)..(26155)
〈223〉 n是a、c、g或t

〈220〉
〈221〉 misc_feature
〈222〉 (28797)..(29186)
〈223〉 n是a、c、g或t

[0054] 〈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

[0055]

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

[0056]

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

[0057]

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

[0058]

caaacacgca tagctataca aaaatatttt ttctttatat ccttattcta gaagcttttt 5940

cctattttta acttttttt 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

[0059]

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 cttattttta 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 taccttttgt 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

[0060]

```
tttttttcc ctgcagaata aagggtgttt tgattttatt ttgtgttgtt tataagaaca   9300
tacattcgtt gggttaattt cctgcccctg cccccgtttt ttccctaaag tagaaagtat   9360
ttttcttgtg aactaaatta ctacacaaga acatgtctat tgaaaaataa gtatcaaaat   9420
gttgtgggtt gttttttaa 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 ttttttttct gtttgaacag aataaatttt   9780
ggataacttg ttactagtaa aaaatttaaa aattgtctgt gatatgttct ttaaggtact   9840
acttctcgaa ctttttccta 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
ttttatttt 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
```

[0061]

cctttgatt 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

gttatttta ttttttattg cccagcttct ctcatattca ttatgtgatt ttcttcactt 12540

catgttactt tattgtgcag ggtcagagta ttattccaat gcttactgga gaagtgattc 12600

[0062]

ctgtaatgga actgctttca tctatgaaat cacacagtgt tcctgaagaa atagatgtaa 12660

gtttttatat ttttaaatga gagcaattat acccctttatc agtttttttgg ggttatatta 12720

ttattatgta tattattaat attctaattt taatactaag cacttcgtcg tacgtactat 12780

ccacatgcag tattagccac ttgaacagat aagcacacac aaaatcctgg attttatggc 12840

ataacagagg cattttttgat cagtgatgac aaaactaaat ttatttttgtt 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 ttttatttttt 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

[0063]

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 atttatttt 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

[0064]

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 ccaattttct 16620

aaaatcattt ttgagactct ttgtagacaa atattaaata ttagcattta atgtatctca 16680

tattgacatg cccagtgact gacttccttt gcacagttct gcgcatagac tatatgtctt 16740

atggatttat agttagtatc atcagtgtaa caccatagaa tacccttgt 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

[0065]

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 gctttttca 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 ttttcctttt 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 gtctttttt 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

[0066]

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

[0067]

tgtgaaatct tcaaactgct tttcacaata gctaaactaa tttacagtcc caccagcagt 21060

gtataagtgt tccctttct ccacaacctt gccaacatgt tatttttta 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 ctccttttg gttccatatt aattttaaaa tagtttttc 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

[0068]

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

[0069]

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 tttttttttt 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

[0070]

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

[0071]

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 nnnnnnagaa 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 catttttaa 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 ttttttttaa ttttactgtg tcttctctgt tgtcttatta 30000

a 30001

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

[0072]

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 20
gccttactct aggaccaaga 20

<210> 21
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 21
ctttcctagc gggacaccgt 20

<210> 22
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 22

aaaagagaag caaccgggca 20

<210> 23
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 23
caaaagagaa gcaaccgggc 20

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

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 24
ccaaaagaga agcaaccggg 20

[0073] <210> 25
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 25
cccaaaagag aagcaaccgg 20

<210> 26
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 26
tctttcctag cgggacaccg 20

<210> 27
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 27
ctctttccta gcgggacacc 20

〈210〉 28
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 28
tctctttcct agcgggacac 20

〈210〉 29
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

[0074] 〈400〉 29
ctctctttcc tagcgggaca 20

〈210〉 30
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 30
cctctctttc ctagcgggac 20

〈210〉 31
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 31
acctctcttt cctagcggga 20

〈210〉 32

〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 32
atccaaatgc tccggagata 20

〈210〉 33
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 33
cacctctctt tcctagcggg 20

〈210〉 34
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

[0075]

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 34
gcacctctct ttcctagcgg 20

〈210〉 35
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 35
cgcacctctc tttcctagcg 20

〈210〉 36
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 36

gcgggacacc gtaggttacg 20

<210> 37
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 37
acgcacctct ctttcctagc 20

<210> 38
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 38
gacgcacctc tctttcctag 20

[0076] <210> 39
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 39
tgacgcacct ctctttccta 20

<210> 40
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 40
ttgacgcacc tctctttcct 20

<210> 41
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 41
tttgacgcac ctctctttcc 20

<210> 42
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 42
gtttgacgca cctctctttc 20

<210> 43
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

[0077] <400> 43
tgtttgacgc acctctcttt 20

<210> 44
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 44
ctgtttgacg cacctctctt 20

<210> 45
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 45
gctgtttgac gcacctctct 20

<210> 46

〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 46
cgctgtttga cgcacctctc 20

〈210〉 47
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 47
agcgggacac cgtaggttac 20

〈210〉 48
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

[0078]

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 48
tcgctgtttg acgcacctct 20

〈210〉 49
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 49
gtcgctgttt gacgcacctc 20

〈210〉 50
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 50

tgtcgctgtt tgacgcacct 20

<210> 51
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 51
tggagcccaa atgtgcctta 20

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

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 52
ttgtcgctgt ttgacgcacc 20

[0079] <210> 53
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 53
tctgtctttg gagcccaaat 20

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

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 54
cttgtcgctg tttgacgcac 20

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

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 55
acttgtcgct gtttgacgca 20

〈210〉 56
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 56
aacttgtcgc tgtttgacgc 20

〈210〉 57
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

[0080] 〈400〉 57
gaacttgtcg ctgtttgacg 20

〈210〉 58
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 58
ggaacttgtc gctgtttgac 20

〈210〉 59
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 59
cggaacttgt cgctgtttga 20

〈210〉 60

<210> 20
<211> DNA
<212> 人工序列
<213>

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 60
tagcgggaca ccgtaggtta 20

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

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 61
gcggaacttg tcgctgtttg 20

<210> 62
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

[0081]

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 62
ggcggaactt gtcgctgttt 20

<210> 63
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 63
gggcggaact tgtcgctgtt 20

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

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 64

tgggcggaac ttgtcgctgt 20

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

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 65
gtgggcggaa cttgtcgctg 20

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

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 66
cgtgggcgga acttgtcgct 20

[0082] <210> 67
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 67
ctagcgggac accgtaggtt 20

<210> 68
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 68
cctagcggga caccgtaggt 20

<210> 69
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 69
tcctagcggg acaccgtagg 20

〈210〉 70
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 70
gacggctgac acaccaagcg 20

〈210〉 71
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

[0083] 〈400〉 71
ggacggctga cacaccaagc 20

〈210〉 72
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 72
gggacggctg acacaccaag 20

〈210〉 73
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 73
agggacggct gacacaccaa 20

〈210〉 74

<210> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 74
cagggacggc tgacacacca 20

<210> 75
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 75
ttcctagcgg gacaccgtag 20

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

[0084]

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 76
gcagggacgg ctgacacacc 20

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

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 77
agcagggacg gctgacacac 20

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

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 78

cagcagggac ggctgacaca 20

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

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 79
gcagcaggga cggctgacac 20

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

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 80
ggcagcaggg acggctgaca 20

[0085] <210> 81
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 81
tttcctagcg ggacaccgta 20

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

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 82
agaagcaacc gggcagcagg 20

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

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 83
gagaagcaac cgggcagcag 20

〈210〉 84
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 84
agagaagcaa ccgggcagca 20

〈210〉 85
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 85
[0086] aagagaagca accgggcagc 20

〈210〉 86
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 86
aaagagaagc aaccgggcag 20

〈210〉 87
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 87
gttttctatg tgcgatgacg 20

〈210〉 88

<210> 20
<211> DNA
<212> 人工序列
<213>

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 88
tgttttctat gtgcgatgac 20

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

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 89
ctgttttcta tgtgcgatga 20

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

[0087]

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 90
tctgttttct atgtgcgatg 20

<210> 91
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 91
gtctgttttc tatgtgcgat 20

<210> 92
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 92

tgtctgtttt ctatgtgcga 20

<210> 93
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 93
ctgtctgttt tctatgtgcg 20

<210> 94
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 94
tctgtctgtt ttctatgtgc 20

[0088] <210> 95
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 95
gtctgtctgt tttctatgtg 20

<210> 96
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 96
cgtctgtctg ttttctatgt 20

<210> 97
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 97
tacaggctgc ggttgtttcc 20

<210> 98
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 98
cccggcccct agcgcgcgac 20

<210> 99
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

[0089] <400> 99
ccccaaaaga gaagcaaccg 20

<210> 100
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 100
cccccaaaag agaagcaacc 20

<210> 101
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 101
gcccccaaaa gagaagcaac 20

<210> 102

<210> 20
<211> DNA
<212> 人工序列
<213>

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 102
cgcccccaaa agagaagcaa 20

<210> 103
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 103
ccgcccccaa aagagaagca 20

<210> 104
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

[0090]

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 104
cccgccccca aaagagaagc 20

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

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 105
ccccgccccc aaaagagaag 20

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

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 106

accccgcccc caaaagagaa 20

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

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 107
gaccccgccc ccaaaagaga 20

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

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 108
agaccccgcc cccaaaagag 20

[0091] <210> 109
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 109
tagaccccgc ccccaaaaga 20

<210> 110
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 110
ctagaccccg cccccaaaag 20

<210> 111
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 111
gctagacccc gccccccaaaa 20

<210> 112
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 112
tgctagaccc cgcccccaaa 20

<210> 113
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

[0092] <400> 113
ttgctagacc ccgcccccaa 20

<210> 114
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 114
cttgctagac cccgccccca 20

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

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 115
tcttgctaga ccccgccccc 20

<210> 116

<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 116
ctcttgctag accccgcccc 20

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

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 117
gctcttgcta gaccccgccc 20

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

[0093]

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 118
tgctcttgct agaccccgcc 20

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

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 119
ctgctcttgc tagaccccgc 20

<210> 120
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 120

cctgctcttg ctagaccccg 20

<210> 121
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 121
acctgctctt gctagacccc 20

<210> 122
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 122
cacctgctct tgctagaccc 20

[0094]

<210> 123
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 123
acacctgctc ttgctagacc 20

<210> 124
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 124
cacacctgct cttgctagac 20

<210> 125
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 125
ccacacctgc tcttgctaga 20

〈210〉 126
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 126
cccacacctg ctcttgctag 20

〈210〉 127
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

[0095] 〈400〉 127
acccacacct gctcttgcta 20

〈210〉 128
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 128
aacccacacc tgctcttgct 20

〈210〉 129
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 129
aaacccacac ctgctcttgc 20

〈210〉 130

<210> 20
<211> DNA
<212> 人工序列
<213>

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 130
taaacccaca cctgctcttg 20

<210> 131
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 131
ctaaacccac acctgctctt 20

<210> 132
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

[0096]

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 132
cctaaaccca cacctgctct 20

<210> 133
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 133
tcctaaaccc acacctgctc 20

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

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 134

ctcctaaacc cacacctgct 20

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

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 135
gtacctgttc tgtctttgga 20

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

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 136
ccatcactga gaagtacctg 20

[0097] <210> 137
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 137
ggcataatgt tctgactatc 20

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

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 138
cctcctaaac ccacacctgc 20

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

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 139
acctcctaaa cccacacctg 20

〈210〉 140
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 140
cacctcctaa acccacacct 20

〈210〉 141
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

[0098] 〈400〉 141
acacctccta aacccacacc 20

〈210〉 142
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 142
cacacctcct aaacccacac 20

〈210〉 143
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 143
acacacctcc taaacccaca 20

〈210〉 144

〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 144
cacacacctc ctaaacccac 20

〈210〉 145
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 145
acacacacct cctaaaccca 20

〈210〉 146
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

[0099]

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 146
aacacacacc tcctaaaccc 20

〈210〉 147
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 147
aaacacacac ctcctaaacc 20

〈210〉 148
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 148

aaaacacaca cctcctaaac 20

<210> 149
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 149
aaaaacacac acctcctaaa 20

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

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 150
caaaaacaca cacctcctaa 20

[0100] <210> 151
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 151
acaaaaacac acacctccta 20

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

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 152
aacaaaaaca cacacctcct 20

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

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 153
aaacaaaaac acacacctcc 20

〈210〉 154
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 154
aaaacaaaaa cacacacctc 20

〈210〉 155
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

[0101] 〈400〉 155
gaaaaacaaa aacacacacc 20

〈210〉 156
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 156
ggaaaaacaa aaacacacac 20

〈210〉 157
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 157
tgggaaaaac aaaaacacac 20

〈210〉 158

<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 158
gtgggaaaaa caaaaacaca 20

<210> 159
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 159
ggtgggaaaa acaaaaacac 20

<210> 160
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

[0102]

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 160
ctgtgagagc aagtagtggg 20

<210> 161
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 161
actgtgagag caagtagtgg 20

<210> 162
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 162

tactgtgaga gcaagtagtg 20

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

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 163
gtactgtgag agcaagtagt 20

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

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 164
agtactgtga gagcaagtag 20

[0103] <210> 165
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 165
gagtactgtg agagcaagta 20

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

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 166
cgagtactgt gagagcaagt 20

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

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 167
gcgagtactg tgagagcaag 20

〈210〉 168
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 168
agcgagtact gtgagagcaa 20

〈210〉 169
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

[0104] 〈400〉 169
cagcgagtac tgtgagagca 20

〈210〉 170
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 170
tcagcgagta ctgtgagagc 20

〈210〉 171
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 171
ctcagcgagt actgtgagag 20

〈210〉 172

〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 172
cctcagcgag tactgtgaga 20

〈210〉 173
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 173
ccctcagcga gtactgtgag 20

〈210〉 174
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

[0105]

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 174
accctcagcg agtactgtga 20

〈210〉 175
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 175
caccctcagc gagtactgtg 20

〈210〉 176
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 176

tcaccctcag cgagtactgt 20

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

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 177
ttcaccctca gcgagtactg 20

<210> 178
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 178
gttcaccctc agcgagtact 20

[0106] <210> 179
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 179
tgttcaccct cagcgagtac 20

<210> 180
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 180
ttgttcaccc tcagcgagta 20

<210> 181
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 181
cttgttcacc ctcagcgagt 20

<210> 182
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 182
tcttgttcac cctcagcgag 20

<210> 183
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

[0107] <400> 183
ttcttgttca ccctcagcga 20

<210> 184
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 184
tttcttgttc accctcagcg 20

<210> 185
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 185
ttttcttgtt caccctcagc 20

<210> 186

<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 186
cttttcttgt tcaccctcag 20

<210> 187
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 187
tcttttcttg ttcaccctca 20

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

[0108]

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 188
gtcttttctt gttcaccctc 20

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

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 189
ggtcttttct tgttcaccct 20

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

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 190

aggtcttttc ttgttcaccc 20

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

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 191
caggtctttt cttgttcacc 20

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

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 192
tcaggtcttt tcttgttcac 20

[0109]

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

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 193
atcaggtctt ttcttgttca 20

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

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 194
tatcaggtct tttcttgttc 20

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

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 195
ttatcaggtc ttttcttgtt 20

〈210〉 196
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 196
tttatcaggt cttttcttgt 20

〈210〉 197
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

[0110] 〈400〉 197
ctttatcagg tcttttcttg 20

〈210〉 198
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 198
tctttatcag gtcttttctt 20

〈210〉 199
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 199
atctttatca ggtcttttct 20

〈210〉 200

<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 200
aatctttatc aggtcttttc 20

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

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 201
taatctttat caggtctttt 20

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

[0111]

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 202
ttaatcttta tcaggtcttt 20

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

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 203
gttaatcttt atcaggtctt 20

<210> 204
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 204

ggttaatctt tatcaggtct 20

<210> 205
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 205
tggttaatct ttatcaggtc 20

<210> 206
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 206
ctggttaatc tttatcaggt 20

[0112] <210> 207
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 207
tctggttaat ctttatcagg 20

<210> 208
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 208
ttctggttaa tctttatcag 20

<210> 209
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 209
cttctggtta atctttatca 20

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

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 210
tcttctggtt aatctttatc 20

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

<220>
<223> 合成寡核甘酸

[0113] <400> 211
ttcttctggt taatctttat 20

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

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 212
tttcttctgg ttaatcttta 20

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

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 213
ttttcttctg gttaatcttt 20

<210> 214

<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 214
gttttcttct ggttaatctt 20

<210> 215
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 215
tgttttcttc tggttaatct 20

<210> 216
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

[0114]

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 216
ttgttttctt ctggttaatc 20

<210> 217
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 217
cttgttttct tctggttaat 20

<210> 218
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 218

ccttgttttc ttctggttaa 20

<210> 219
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 219
tccttgtttt cttctggtta 20

<210> 220
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 220
ctccttgttt tcttctggtt 20

[0115]
<210> 221
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 221
cctccttgtt ttcttctggt 20

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

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 222
ccctccttgt tttcttctgg 20

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

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 223
tccctccttg ttttcttctg 20

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

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 224
ttccctcctt gttttcttct 20

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

<220>
<223> 合成寡核甘酸

[0116] <400> 225
tttccctcct tgttttcttc 20

<210> 226
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 226
gtttccctcc ttgttttctt 20

<210> 227
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 227
tgtttccctc cttgttttct 20

<210> 228

<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 228
ttgtttccct ccttgttttc 20

<210> 229
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 229
gttgtttccc tccttgtttt 20

<210> 230
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

[0117]

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 230
ggttgtttcc ctccttgttt 20

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

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 231
cggttgtttc cctccttgtt 20

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

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 232

gcggttgttt ccctccttgt 20

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

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 233
tgcggttgtt tccctccttg 20

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

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 234
ctgcggttgt ttccctcctt 20

[0118] <210> 235
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 235
gctgcggttg tttccctcct 20

<210> 236
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 236
ggctgcggtt gtttccctcc 20

<210> 237
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 237
aggctgcggt tgtttccctc 20

〈210〉 238
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 238
caggctgcgg ttgtttccct 20

〈210〉 239
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

[0119] 〈400〉 239
acaggctgcg gttgtttccc 20

〈210〉 240
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 240
ctacaggctg cggttgtttc 20

〈210〉 241
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 241
gctacaggct gcggttgttt 20

〈210〉 242

<210> 20
<211> DNA
<212> 人工序列
<213>

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 242
tgctacaggc tgcggttgtt 20

<210> 243
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 243
ttgctacagg ctgcggttgt 20

<210> 244
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

[0120]

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 244
cttgctacag gctgcggttg 20

<210> 245
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 245
gcttgctaca ggctgcggtt 20

<210> 246
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 246

agcttgctac aggctgcggt 20

<210> 247
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 247
gagcttgcta caggctgcgg 20

<210> 248
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 248
agagcttgct acaggctgcg 20

[0121] <210> 249
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 249
aaaaaacagt agttgtggtc 20

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

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 250
gccaactcag atttcacctt 20

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

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 251
ccagagcttg ctacaggctg 20

〈210〉 252
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 252
tccagagctt gctacaggct 20

〈210〉 253
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

[0122] 〈400〉 253
ttccagagct tgctacaggc 20

〈210〉 254
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 254
gttccagagc ttgctacagg 20

〈210〉 255
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 255
agttccagag cttgctacag 20

〈210〉 256

<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 256
gagttccaga gcttgctaca 20

<210> 257
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 257
tgagttccag agcttgctac 20

<210> 258
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

[0123]

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 258
ctgagttcca gagcttgcta 20

<210> 259
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 259
cctgagttcc agagcttgct 20

<210> 260
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 260

tcctgagttc cagagcttgc 20

<210> 261
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 261
ctcctgagtt ccagagcttg 20

<210> 262
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 262
actcctgagt tccagagctt 20

[0124]
<210> 263
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 263
gactcctgag ttccagagct 20

<210> 264
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 264
cgactcctga gttccagagc 20

<210> 265
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 265
gcgactcctg agttccagag 20

<210> 266
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 266
cgcgactcct gagttccaga 20

<210> 267
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

[0125] <400> 267
gcgcgactcc tgagttccag 20

<210> 268
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 268
cgcgcgactc ctgagttcca 20

<210> 269
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 269
gcgcgcgact cctgagttcc 20

<210> 270

<210> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 270
agcgcgcgac tcctgagttc 20

<210> 271
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 271
tagcgcgcga ctcctgagtt 20

<210> 272
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

[0126]

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 272
ctagcgcgcg actcctgagt 20

<210> 273
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 273
cctagcgcgc gactcctgag 20

<210> 274
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 274

ccctagcgcg cgactcctga 20

<210> 275
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 275
cccctagcgc gcgactcctg 20

<210> 276
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 276
gcccctagcg cgcgactcct 20

[0127]

<210> 277
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 277
ggcccctagc gcgcgactcc 20

<210> 278
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 278
cggcccctag cgcgcgactc 20

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

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 279
ccggccccta gcgcgcgact 20

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

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 280
ccccggcccc tagcgcgcga 20

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

<220>
<223> 合成寡核甘酸

[0128] <400> 281
gccccggccc ctagcgcgcg 20

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

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 282
ggccccggcc cctagcgcgc 20

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

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 283
cggccccggc ccctagcgcg 20

<210> 284

<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 284
ccggccccgg cccctagcgc 20

<210> 285
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 285
cccggccccg gcccctagcg 20

<210> 286
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

[0129]

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 286
ccccggcccc ggcccctagc 20

<210> 287
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 287
gccccggccc cggcccctag 20

<210> 288
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 288

ggccccggcc ccggccccta 20

<210> 289
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 289
acgccccggc cccggccccg 20

<210> 290
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 290
cacgccccgg ccccggcccc 20

[0130]

<210> 291
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 291
ccacgccccg gccccggccc 20

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

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 292
accacgcccc ggccccggcc 20

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

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 293
gaccacgccc cggccccggc 20

〈210〉 294
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 294
cgaccacgcc ccggccccgg 20

〈210〉 295
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

[0131] 〈400〉 295
ccgaccacgc cccggccccg 20

〈210〉 296
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 296
cccgaccacg ccccggcccc 20

〈210〉 297
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 297
ccccgaccac gccccggccc 20

〈210〉 298

<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 298
gccccgacca cgccccggcc 20

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

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 299
cgccccgacc acgccccggc 20

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

[0132]

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 300
ccgccccgac cacgccccgg 20

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

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 301
cccgccccga ccacgccccg 20

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

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 302

gcccgccccg accacgcccc 20

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

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 303
ggcccgcccc gaccacgccc 20

<210> 304
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 304
gggcccgccc cgaccacgcc 20

[0133] <210> 305
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 305
cgggcccgcc ccgaccacgc 20

<210> 306
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 306
ccgggcccgc cccgaccacg 20

<210> 307
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 307
cccgggcccg ccccgaccac 20

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

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 308
ccccgggccc gccccgacca 20

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

<220>
<223> 合成寡核甘酸

[0134] <400> 309
cccccgggcc cgccccgacc 20

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

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 310
gcccccgggc ccgccccgac 20

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

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 311
cgcccccggg cccgccccga 20

<210> 312

<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 312
cccgcccccg ggcccgcccc 20

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

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 313
gcccgccccc gggcccgccc 20

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

[0135]

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 314
ggcccgcccc cgggcccgcc 20

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

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 315
cgccccgggc ccgccccgg 20

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

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 316

cccgccccgg gcccgccccc 20

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

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 317
ccccgccccg ggcccgcccc 20

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

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 318
gccccgcccc gggcccgccc 20

[0136] <210> 319
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 319
agccccgccc cgggcccgcc 20

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

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 320
cagccccgcc ccgggcccgc 20

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

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 321
gcagccccgc cccgggcccg 20

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

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 322
cgcagccccg ccccgggccc 20

<210> 323
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

[0137] <400> 323
ctacacacca aagaatgcca 20

<210> 324
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 324
ggaataaggt cactagttcg 20

<210> 325
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 325
cagagcttgc tacaggctgc 20

<210> 326

〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 326
ccgcagcccc gccccgggcc 20

〈210〉 327
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 327
accgcagccc cgccccgggc 20

〈210〉 328
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

[0138]

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 328
aaccgcagcc ccgccccggg 20

〈210〉 329
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 329
caaccgcagc cccgccccgg 20

〈210〉 330
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 330

gcaaccgcag ccccgccccg 20

<210> 331
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 331
cgcaaccgca gccccgcccc 20

<210> 332
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 332
ccgcaaccgc agccccgccc 20

[0139] <210> 333
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 333
accgcaaccg cagccccgcc 20

<210> 334
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 334
caccgcaacc gcagccccgc 20

<210> 335
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 335
gcaccgcaac cgcagccccg 20

〈210〉 336
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 336
ggcaccgcaa ccgcagcccc 20

〈210〉 337
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

[0140] 〈400〉 337
aggcaccgca accgcagccc 20

〈210〉 338
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 338
caggcaccgc aaccgcagcc 20

〈210〉 339
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 339
gcaggcaccg caaccgcagc 20

〈210〉 340

<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 340
cgcaggcacc gcaaccgcag 20

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

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 341
gcgcaggcac cgcaaccgca 20

<210> 342
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

[0141]

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 342
ggcgcaggca ccgcaaccgc 20

<210> 343
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 343
gggcgcaggc accgcaaccg 20

<210> 344
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 344

tctctctttc ctagcgggac 20

<210> 345
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 345
atctctcttt cctagcggga 20

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

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 346
tatctctctt tcctagcggg 20

[0142]

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

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 347
atatctctct ttcctagcgg 20

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

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 348
gatatctctc tttcctagcg 20

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

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 349
agatatctct ctttcctagc 20

〈210〉 350
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 350
gagatatctc tctttcctag 20

〈210〉 351
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

[0143] 〈400〉 351
ggagatatct ctctttccta 20

〈210〉 352
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 352
cggagatatc tctctttcct 20

〈210〉 353
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 353
ccggagatat ctctctttcc 20

〈210〉 354

<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 354
tccggagata tctctctttc 20

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

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 355
ctccggagat atctctcttt 20

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

[0144]

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 356
gctccggaga tatctctctt 20

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

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 357
tgctccggag atatctctct 20

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

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 358

atgctccgga gatatctctc 20

<210> 359
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 359
aatgctccgg agatatctct 20

<210> 360
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 360
tctgctcttg ctagaccccg 20

[0145]

<210> 361
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 361
atctgctctt gctagacccc 20

<210> 362
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 362
tatctgctct tgctagaccc 20

<210> 363
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 363
atatctgctc ttgctagacc 20

〈210〉 364
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 364
gatatctgct cttgctagac 20

〈210〉 365
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

[0146] 〈400〉 365
agatatctgc tcttgctaga 20

〈210〉 366
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 366
gagatatctg ctcttgctag 20

〈210〉 367
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 367
ggagatatct gctcttgcta 20

〈210〉 368

<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 368
cggagatatc tgctcttgct 20

<210> 369
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 369
ccggagatat ctgctcttgc 20

<210> 370
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

[0147]

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 370
tccggagata tctgctcttg 20

<210> 371
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 371
ctccggagat atctgctctt 20

<210> 372
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 372

gctccggaga tatctgctct 20

<210> 373
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 373
tgctccggag atatctgctc 20

<210> 374
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 374
atgctccgga gatatctgct 20

[0148]
<210> 375
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 375
aatgctccgg agatatctgc 20

<210> 376
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 376
aaatgctccg gagatatctg 20

<210> 377
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 377
tgctccggag atatcaagcg 20

〈210〉 378
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 378
atgctccgga gatatcaagc 20

〈210〉 379
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

[0149]
〈400〉 379
aatgctccgg agatatcaag 20

〈210〉 380
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 380
aaatgctccg gagatatcaa 20

〈210〉 381
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 381
caaatgctcc ggagatatca 20

〈210〉 382

<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 382
ggtaacttca aactcttggg 20

<210> 383
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 383
gccatgattt cttgtctggg 20

<210> 384
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

[0150]

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 384
tctcctaaac ccacacctgc 20

<210> 385
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 385
atctcctaaa cccacacctg 20

<210> 386
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 386

tatctcctaa acccacacct 20

<210> 387
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 387
atatctccta aacccacacc 20

<210> 388
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 388
gatatctcct aaacccacac 20

[0151] <210> 389
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 389
agatatctcc taaacccaca 20

<210> 390
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 390
gagatatctc ctaaacccac 20

<210> 391
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 391
ggagatatct cctaaaccca 20

<210> 392
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 392
cggagatatc tcctaaaccc 20

<210> 393
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

[0152] <400> 393
ccggagatat ctcctaaacc 20

<210> 394
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 394
tccggagata tctcctaaac 20

<210> 395
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 395
ctccggagat atctcctaaa 20

<210> 396

〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 396
gctccggaga tatctcctaa 20

〈210〉 397
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 397
tgctccggag atatctccta 20

〈210〉 398
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

[0153]

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 398
atgctccgga gatatctcct 20

〈210〉 399
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 399
aatgctccgg agatatctcc 20

〈210〉 400
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 400

aaatgctccg gagatatctc 20

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

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 401
gggacactac aaggtagtat 20

<210> 402

<400> 402
000

<210> 403

<400> 403
000

<210> 404

[0154] <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

[0155]

<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

[0156] <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

[0157] <210> 438

<400> 438
000

<210> 439

<400> 439
000

<210> 440

<400> 440
000

<210> 441
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 441
tcacattatc caaatgctcc 20

<210> 442
<211> 20

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 442
ctgtcacatt atccaaatgc 20

<210> 443
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 443
caactgtcac attatccaaa 20

<210> 444
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

[0158] <220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 444
ttccaactgt cacattatcc 20

<210> 445
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 445
tgcattccaa ctgtcacatt 20

<210> 446
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 446
cactgcattc caactgtcac 20

〈210〉 447
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 447
catcactgca ttccaactgt 20

〈210〉 448
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 448
cgacatcact gcattccaac 20

[0159]

〈210〉 449
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 449
agtcgacatc actgcattcc 20

〈210〉 450
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 450
aagagtcgac atcactgcat 20

〈210〉 451
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉

<223> 合成寡核甘酸

<400> 451
gcaaagagtc gacatcactg 20

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

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 452
tgggcaaaga gtcgacatca 20

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

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 453
[0160] cggtgggcaa agagtcgaca 20

<210> 454
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 454
tggcggtggg caaagagtcg 20

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

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 455
gagatggcgg tgggcaaaga 20

<210> 456
<211> 20

〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 456
ctggagatgg cggtgggcaa 20

〈210〉 457
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 457
acagctggag atggcggtgg 20

〈210〉 458
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

[0161]

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 458
gcaacagctg gagatggcgg 20

〈210〉 459
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 459
ttggcaacag ctggagatgg 20

〈210〉 460
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 460
gtcttggcaa cagctggaga 20

〈210〉 461
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 461
tctgtcttgg caacagctgg 20

〈210〉 462
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 462
tctctgtctt ggcaacagct 20

[0162]

〈210〉 463
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 463
gcaatctctg tcttggcaac 20

〈210〉 464
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 464
agcaatctct gtcttggcaa 20

〈210〉 465
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉

〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 465
aaagcaatct ctgtcttggc 20

〈210〉 466
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 466
cttaaagcaa tctctgtctt 20

〈210〉 467
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 467
[0163] ccacttaaag caatctctgt 20

〈210〉 468
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 468
agctgctaat aaaggtgatt 20

〈210〉 469
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 469
agtagctgct aataaaggtg 20

〈210〉 470
〈211〉 20

〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 470
aaaagtagct gctaataaag 20

〈210〉 471
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 471
agcaaaagta gctgctaata 20

〈210〉 472
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

[0164]
〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 472
gtaagcaaaa gtagctgcta 20

〈210〉 473
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 473
ccagtaagca aaagtagctg 20

〈210〉 474
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 474
gtcccagtaa gcaaaagtag 20

〈210〉 475
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 475
tgtcccagta agcaaaagta 20

〈210〉 476
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 476
attgtcccag taagcaaaag 20

[0165]

〈210〉 477
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 477
atattgtccc agtaagcaaa 20

〈210〉 478
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 478
aatattgtcc cagtaagcaa 20

〈210〉 479
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉

〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 479
aagaatattg tcccagtaag 20

〈210〉 480
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 480
accaagaata ttgtcccagt 20

〈210〉 481
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 481
[0166] aggaccaaga atattgtccc 20

〈210〉 482
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 482
tctaggacca agaatattgt 20

〈210〉 483
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 483
tactctagga ccaagaatat 20

〈210〉 484
〈211〉 20

〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 484
ccttactcta ggaccaagaa 20

〈210〉 485
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 485
gtgccttact ctaggaccaa 20

〈210〉 486
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

[0167]

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 486
aatgtgcctt actctaggac 20

〈210〉 487
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 487
agcccaaatg tgccttactc 20

〈210〉 488
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 488
ctttggagcc caaatgtgcc 20

<210> 489
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 489
tgtctttgga gcccaaatgt 20

<210> 490
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 490
ttctgtcttt ggagcccaaa 20

[0168]

<210> 491
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 491
gttctgtctt tggagcccaa 20

<210> 492
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 492
ctgttctgtc tttggagccc 20

<210> 493
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 493
tacctgttct gtctttggag 20

〈210〉 494
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 494
aagtacctgt tctgtctttg 20

〈210〉 495
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 495
[0169] gagaagtacc tgttctgtct 20

〈210〉 496
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 496
actgagaagt acctgttctg 20

〈210〉 497
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 497
tcactgagaa gtacctgttc 20

〈210〉 498
〈211〉 20

〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 498
atcactgaga agtacctgtt 20

〈210〉 499
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 499
tccatcactg agaagtacct 20

〈210〉 500
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

[0170] 〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 500
tttctccatc actgagaagt 20

〈210〉 501
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 501
ttatttctcc atcactgaga 20

〈210〉 502
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 502
aagttatttc tccatcactg 20

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

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 503
gaaaagttat ttctccatca 20

<210> 504
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 504
ggttggcaag aaaagttatt 20

[0171]

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

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 505
tgtggttggc aagaaaagtt 20

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

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 506
gagtgtggtt ggcaagaaaa 20

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

<220>

<223> 合成寡核甘酸

<400> 507
ttagagtgtg gttggcaaga 20

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

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 508
catttagagt gtggttggca 20

<210> 509
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 509
[0172] ccatttagag tgtggttggc 20

<210> 510
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 510
tttctccatt tagagtgtgg 20

<210> 511
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 511
ggatttctcc atttagagtg 20

<210> 512
<211> 20

〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 512
cgccaccgcc tgcgcctccg 20

〈210〉 513
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 513
actcgccacc gcctgcgcct 20

〈210〉 514
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

[0173]

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 514
tccactcgcc accgcctgcg 20

〈210〉 515
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 515
atatccactc gccaccgcct 20

〈210〉 516
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 516
gagatatcca ctcgccaccg 20

<210> 517
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 517
ttcgaaggat ttctccattt 20

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

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 518
catttcgaag gatttctcca 20

[0174]

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

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 519
ctgcatttcg aaggatttct 20

<210> 520
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 520
tctctgcatt tcgaaggatt 20

<210> 521
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 521
cactctctgc atttcgaagg 20

〈210〉 522
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 522
caccactctc tgcatttcga 20

〈210〉 523
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 523
[0175] agcaccactc tctgcatttc 20

〈210〉 524
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 524
tagcaccact ctctgcattt 20

〈210〉 525
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 525
ctatagcacc actctctgca 20

〈210〉 526
〈211〉 20

〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 526
catctatagc accactctct 20

〈210〉 527
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 527
actttacatc tatagcacca 20

〈210〉 528
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

[0176]

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 528
aaaactttac atctatagca 20

〈210〉 529
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 529
aagacaaaaa actttacatc 20

〈210〉 530
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 530
caagacaaaa aactttacat 20

<210> 531
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 531
gacaagacaa aaaactttac 20

<210> 532
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 532
tcagacaaga caaaaaactt 20

[0177]

<210> 533
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 533
tttcagacaa gacaaaaaac 20

<210> 534
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 534
cttttcagac aagacaaaaa 20

<210> 535
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 535
tccctttca gacaagacaa 20

〈210〉 536
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 536
cactcccttt tcagacaaga 20

〈210〉 537
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 537
[0178] aatcactccc ttttcagaca 20

〈210〉 538
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 538
aataatcact ccctttcag 20

〈210〉 539
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 539
acaataatca ctccctttc 20

〈210〉 540
〈211〉 20

〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 540
aacaataatc actccctttt 20

〈210〉 541
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 541
tgaaacaata atcactccct 20

〈210〉 542
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

[0179]

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 542
taatgaaaca ataatcactc 20

〈210〉 543
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 543
gattaatgaa acaataatca 20

〈210〉 544
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 544
tcaaagatta atgaaacaat 20

<210> 545
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 545
ccatcaaaga ttaatgaaac 20

<210> 546
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 546
tttccatcaa agattaatga 20

[0180]

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

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 547
cagtttccat caaagattaa 20

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

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 548
ttccagtttc catcaaagat 20

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

<220>

〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 549
ccattccagt ttccatcaaa 20

〈210〉 550
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 550
tccccattcc agtttccatc 20

〈210〉 551
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 551
[0181] cgatccccat tccagtttcc 20

〈210〉 552
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 552
ctgcgatccc cattccagtt 20

〈210〉 553
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 553
gtgctgcgat ccccattcca 20

〈210〉 554
〈211〉 20

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 554
tatgtgctgc gatccccatt 20

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

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 555
ggaagtataa ttgatagtcc 20

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

[0182] <220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 556
tgtggaagta taattgatag 20

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

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 557
gtctgtggaa gtataattga 20

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

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 558
tctgtctgtg gaagtataat 20

〈210〉 559
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 559
agttctgtct gtggaagtat 20

〈210〉 560
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 560
ctaagttctg tctgtggaag 20

[0183]

〈210〉 561
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 561
aaactaagtt ctgtctgtgg 20

〈210〉 562
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 562
tagaaactaa gttctgtctg 20

〈210〉 563
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉

〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 563
aggtagaaac taagttctgt 20

〈210〉 564
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 564
gggaggtaga aactaagttc 20

〈210〉 565
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 565
[0184] agtgggaggt agaaactaag 20

〈210〉 566
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 566
tgaagtggga ggtagaaact 20

〈210〉 567
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 567
ctatgaagtg ggaggtagaa 20

〈210〉 568
〈211〉 20

〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 568
actctatgaa gtgggaggta 20

〈210〉 569
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 569
acactctatg aagtgggagg 20

〈210〉 570
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

[0185] 〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 570
cacactctat gaagtgggag 20

〈210〉 571
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 571
acacactcta tgaagtggga 20

〈210〉 572
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 572
acacacactc tatgaagtgg 20

〈210〉 573
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 573
tcaacacaca ctctatgaag 20

〈210〉 574
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 574
ctatcaacac acactctatg 20

[0186]

〈210〉 575
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 575
aatctatcaa cacacactct 20

〈210〉 576
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 576
gttaatctat caacacacac 20

〈210〉 577
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉

〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 577
gtgttaatct atcaacacac 20

〈210〉 578
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 578
tgtgttaatc tatcaacaca 20

〈210〉 579
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 579
[0187] tatgtgttaa tctatcaaca 20

〈210〉 580
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 580
atatgtgtta atctatcaac 20

〈210〉 581
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 581
attatatgtg ttaatctatc 20

〈210〉 582
〈211〉 20

〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 582
cggattatat gtgttaatct 20

〈210〉 583
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 583
ttccggatta tatgtgttaa 20

〈210〉 584
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

[0188]

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 584
cctttccgga ttatatgtgt 20

〈210〉 585
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 585
cttcctttcc ggattatatg 20

〈210〉 586
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 586
attcttcctt tccggattat 20

〈210〉 587
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 587
catattcttc ctttccggat 20

〈210〉 588
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 588
atccatattc ttcctttccg 20

[0189]

〈210〉 589
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 589
atgcatccat attcttcctt 20

〈210〉 590
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 590
ttatgcatcc atattcttcc 20

〈210〉 591
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉

〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 591
tccttatgca tccatattct 20

〈210〉 592
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 592
ctttccttat gcatccatat 20

〈210〉 593
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 593
[0190] tgtctttcct tatgcatcca 20

〈210〉 594
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 594
aggacctccc tcctgtttct 20

〈210〉 595
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 595
agaagtaatg ccagacagat 20

〈210〉 596
〈211〉 20

〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 596
ctttgtttct ctgaaagcaa 20

〈210〉 597
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 597
gtggttggtc cactgctatt 20

〈210〉 598
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

[0191] 〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 598
ttgagggaag ccaagattca 20

〈210〉 599
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 599
agagctgtac aattatttta 20

〈210〉 600
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 600
ggtaatgaca ctactgctgt 20

〈210〉 601
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 601
gatcctaatc ctgtctatgc 20

〈210〉 602
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 602
acttgtgggt tgaattgtgt 20

[0192]

〈210〉 603
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 603
taccttatgc atccatattc 20

〈210〉 604
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 604
gatgttcact gcatataatt 20

〈210〉 605
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉

〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 605
ccagatgtat ttgtatctaa 20

〈210〉 606
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 606
taatgtggag ctaccatttc 20

〈210〉 607
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 607
[0193] gctcccaaga agaatccagg 20

〈210〉 608
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 608
acttacacat agtagtaagc 20

〈210〉 609
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 609
aaagagacca aaggctacat 20

〈210〉 610
〈211〉 20

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 610
ggaattctct tgggaaccat 20

<210> 611
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 611
tcttgtcttt ccttatgcat 20

<210> 612
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

[0194] <220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 612
ttttcttgtc tttccttatg 20

<210> 613
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 613
tggacatttt cttgtctttc 20

<210> 614
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 614
ttctggacat tttcttgtct 20

〈210〉 615
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 615
atcttctgga cattttcttg 20

〈210〉 616
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 616
taatcttctg gacattttct 20

[0195]

〈210〉 617
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 617
aagataatct tctggacatt 20

〈210〉 618
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 618
tctaagataa tcttctggac 20

〈210〉 619
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉

〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 619
ccttctaaga taatcttctg 20

〈210〉 620
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 620
gtgccttcta agataatctt 20

〈210〉 621
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 621
[0196] tctgtgcctt ctaagataat 20

〈210〉 622
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 622
ctctctgtgc cttctaagat 20

〈210〉 623
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 623
attctctctg tgccttctaa 20

〈210〉 624
〈211〉 20

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 624
tccattctct ctgtgccttc 20

<210> 625
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 625
tcttccattc tctctgtgcc 20

<210> 626
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

[0197] <220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 626
tgatcttcca ttctctctgt 20

<210> 627
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 627
gaccctgatc ttccattctc 20

<210> 628
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 628
tctgaccctg atcttccatt 20

<210> 629
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 629
tactctgacc ctgatcttcc 20

<210> 630
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 630
taatactctg accctgatct 20

[0198]

<210> 631
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 631
gaataatact ctgaccctga 20

<210> 632
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 632
gcattggaat aatactctga 20

<210> 633
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核甘酸

<400> 633
taagcattgg aataatactc 20

<210> 634
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 634
cagtaagcat tggaataata 20

<210> 635
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 635
[0199] ctccagtaag cattggaata 20

<210> 636
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 636
cttctccagt aagcattgga 20

<210> 637
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 637
tcacttctcc agtaagcatt 20

<210> 638
<211> 20

〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 638
gaatcacttc tccagtaagc 20

〈210〉 639
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 639
caggaatcac ttctccagta 20

〈210〉 640
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

[0200] 〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 640
ttacaggaat cacttctcca 20

〈210〉 641
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 641
ccattacagg aatcacttct 20

〈210〉 642
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 642
aagcagttcc attacaggaa 20

<210> 643
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 643
tgaaagcagt tccattacag 20

<210> 644
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 644
agatgaaagc agttccatta 20

[0201]

<210> 645
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 645
catagatgaa agcagttcca 20

<210> 646
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 646
tttcatagat gaaagcagtt 20

<210> 647
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核甘酸

<400> 647
gtgtgatttc atagatgaaa 20

<210> 648
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 648
cactgtgtga tttcatagat 20

<210> 649
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 649
[0202] gaacactgtg tgatttcata 20

<210> 650
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 650
caggaacact gtgtgatttc 20

<210> 651
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 651
tttcttcagg aacactgtgt 20

<210> 652
<211> 20

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 652
ctatttcttc aggaacactg 20

<210> 653
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 653
tatctatttc ttcaggaaca 20

<210> 654
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

[0203] <220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 654
ctatatctat ttcttcagga 20

<210> 655
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 655
cagctatatc tatttcttca 20

<210> 656
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 656
tatcagctat atctatttct 20

<210> 657
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 657
ctgtatcagc tatatctatt 20

<210> 658
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 658
gtactgtatc agctatatct 20

[0204]

<210> 659
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 659
tgagtactgt atcagctata 20

<210> 660
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 660
cattgagtac tgtatcagct 20

<210> 661
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核甘酸

<400> 661
catcattgag tactgtatca 20

<210> 662
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 662
catcatcatt gagtactgta 20

<210> 663
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 663
[0205] tatcatcatc attgagtact 20

<210> 664
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 664
caatatcatc atcattgagt 20

<210> 665
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 665
gtcaccaata tcatcatcat 20

<210> 666
<211> 20

〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 666
ttgagaagaa agccttcatg 20

〈210〉 667
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 667
actatactga aatgtaaata 20

〈210〉 668
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

[0206]

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 668
tatcaaactg gaacacagga 20

〈210〉 669
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 669
tgggcaaaag ccttttaaaa 20

〈210〉 670
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 670
gcaaacatag taaaaaatta 20

<210> 671
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 671
ttctcctgat tttaagagtt 20

<210> 672
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 672
aagaatgact tgcacttttc 20

[0207]

<210> 673
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 673
aaagataact tcacagaaaa 20

<210> 674
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 674
ctttctactt tagggaaaaa 20

<210> 675
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 675
tttttcaata gacatgttct 20

〈210〉 676
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 676
cttgtctttc ctgagcaaga 20

〈210〉 677
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 677
[0208] acctgatctt ccattctctc 20

〈210〉 678
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 678
ctccataaaa gctccattaa 20

〈210〉 679
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 679
tgtttactga tttaactctt 20

〈210〉 680
〈211〉 20

〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 680
aacagaaaaa aaaagggagc 20

〈210〉 681
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 681
gtaccttaaa gaacatatca 20

〈210〉 682
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

[0209]

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 682
aaatgtaaat tgcatgagtc 20

〈210〉 683
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 683
gggtaagaaa tatcactgac 20

〈210〉 684
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 684
aaccatgctt ctcaaactct 20

〈210〉 685
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 685
aagaacttct ctgctttaca 20

〈210〉 686
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 686
aatggaagta aaagtgaaga 20

[0210]

〈210〉 687
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 687
aacagccatg tttaaaatat 20

〈210〉 688
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 688
ttaaagtatc atctgtctca 20

〈210〉 689
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉

〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 689
caatttggta aaggagatca 20

〈210〉 690
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 690
acacagaata actgtctctg 20

〈210〉 691
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 691
[0211] gcttattgac cagcaaataa 20

〈210〉 692
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 692
cccagtaaaa gcagaatttt 20

〈210〉 693
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 693
attaatagta gtcaacttaa 20

〈210〉 694
〈211〉 20

〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 694
acttgaactt ctcagcagta 20

〈210〉 695
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 695
agaagaggct ctaaaagaaa 20

〈210〉 696
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

[0212]

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 696
aaaggcaact cctccttttc 20

〈210〉 697
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 697
acagtattgt tcaaaataaa 20

〈210〉 698
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 698
cagatgacag ctacaactga 20

〈210〉 699
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 699
gaataatgac tagatccgtg 20

〈210〉 700
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 700
ataattatca tgcctgttta 20

[0213]

〈210〉 701
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 701
ctttagtaac ctccacaact 20

〈210〉 702
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 702
gaatttaaat gtgatgctac 20

〈210〉 703
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉

〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 703
tgtcagaccc agggccattt 20

〈210〉 704
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 704
acttatttta tgaaatgatt 20

〈210〉 705
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 705
[0214] ttttagctaa acatattttt 20

〈210〉 706
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 706
cagtctcatc agttttgtga 20

〈210〉 707
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 707
tgtaaagtgt ctcaaatatg 20

〈210〉 708
〈211〉 20

〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 708
cttgaaattg taattttgaa 20

〈210〉 709
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 709
aatcaaaatc agcacatata 20

〈210〉 710
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

[0215]

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 710
accaaatagg taaggaaaac 20

〈210〉 711
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 711
aaagatctcc tttaaaattt 20

〈210〉 712
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 712
ctttagagag tatggaatca 20

〈210〉 713
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 713
caaagctcac ttttattctt 20

〈210〉 714
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 714
acacagtatc aaacaagtct 20

[0216]

〈210〉 715
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 715
aagctgggca ataaaaaata 20

〈210〉 716
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 716
ctgaccctgc acaataaagt 20

〈210〉 717
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉

〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 717
catctatttc ttcaggaaca 20

〈210〉 718
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 718
gaatattaat aatatacata 20

〈210〉 719
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 719
[0217] aggattttgt gtgtgcttat 20

〈210〉 720
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 720
ttttaggaat tataaaagta 20

〈210〉 721
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 721
acacagtttt gtttcaaaag 20

〈210〉 722
〈211〉 20

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 722
ggaaactaaa tttgtgacta 20

<210> 723
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 723
ctcttaacac tcatagtgtg 20

<210> 724
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

[0218] <220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 724
gagactaacc taaatgacaa 20

<210> 725
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 725
caaatgtgaa agctggtcaa 20

<210> 726
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 726
taacacactg ccttcatttc 20

<210> 727
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 727
tatctaaaat gcatcaaaaa 20

<210> 728
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 728
cttgagaaga aagccttcat 20

[0219]

<210> 729
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 729
ccaaatcttg tcataggtga 20

<210> 730
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 730
taacacaaat ttaagcaaca 20

<210> 731
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 731
aaatagcaaa tggaataaca 20

〈210〉 732
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 732
aaaccagaat caagcaaggg 20

〈210〉 733
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 733
[0220] catctacagt acaacttaat 20

〈210〉 734
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 734
agatcagtat aaatatgaat 20

〈210〉 735
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 735
gtttaagggc acaaactctt 20

〈210〉 736
〈211〉 20

〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 736
aggtgtatag agaattcagg 20

〈210〉 737
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 737
tactcaatgc ttataacaac 20

〈210〉 738
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

[0221]

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 738
ggaactaaca tgtaggcact 20

〈210〉 739
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 739
cataaaagtg aatactttat 20

〈210〉 740
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 740
aggctcttag gttaaacaca 20

<210> 741
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 741
gctgacactg aacagataca 20

<210> 742
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 742
catgtagaga gattaagtga 20

[0222]

<210> 743
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 743
atcatttaat taatgtattt 20

<210> 744
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 744
gtgagagcaa gtagtggg 18

<210> 745
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 745
tgtgagagca agtagtgg 18

〈210〉 746
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 746
ctgtgagagc aagtagtg 18

〈210〉 747
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 747
[0223] actgtgagag caagtagt 18

〈210〉 748
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 748
tactgtgaga gcaagtag 18

〈210〉 749
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 749
gtactgtgag agcaagta 18

〈210〉 750
〈211〉 18

〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 750
agtactgtga gagcaagt 18

〈210〉 751
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 751
gagtactgtg agagcaag 18

〈210〉 752
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

[0224]

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 752
cgagtactgt gagagcaa 18

〈210〉 753
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 753
gcgagtactg tgagagca 18

〈210〉 754
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 754
agcgagtact gtgagagc 18

<210> 755
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 755
cagcgagtac tgtgagag 18

<210> 756
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 756
tcagcgagta ctgtgaga 18

[0225]

<210> 757
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 757
ctcagcgagt actgtgag 18

<210> 758
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 758
cctcagcgag tactgtga 18

<210> 759
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 759
ccctcagcga gtactgtg 18

〈210〉 760
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 760
accctcagcg agtactgt 18

〈210〉 761
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 761
[0226] caccctcagc gagtactg 18

〈210〉 762
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 762
tcaccctcag cgagtact 18

〈210〉 763
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 763
ttcaccctca gcgagtac 18

〈210〉 764
〈211〉 18

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 764
gttcaccctc agcgagta 18

<210> 765
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 765
tgttcaccct cagcgagt 18

<210> 766
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

[0227] <220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 766
ttgttcaccc tcagcgag 18

<210> 767
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 767
cttgttcacc ctcagcga 18

<210> 768
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 768
tcttgttcac cctcagcg 18

<210> 769
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 769
ttcttgttca ccctcagc 18

<210> 770
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 770
tttcttgttc accctcag 18

[0228]

<210> 771
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 771
ttttcttgtt caccctca 18

<210> 772
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 772
cttttcttgt tcaccctc 18

<210> 773
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 773
tcttttcttg ttcaccct 18

〈210〉 774
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 774
gtcttttctt gttcaccc 18

〈210〉 775
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 775
[0229] ggtcttttct tgttcacc 18

〈210〉 776
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 776
aggtcttttc ttgttcac 18

〈210〉 777
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 777
caggtctttt cttgttca 18

〈210〉 778
〈211〉 18

〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 778
tcaggtcttt tcttgttc 18

〈210〉 779
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 779
atcaggtctt ttcttgtt 18

〈210〉 780
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

[0230] 〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 780
tatcaggtct tttcttgt 18

〈210〉 781
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 781
ttatcaggtc ttttcttg 18

〈210〉 782
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 782
tttatcaggt cttttctt 18

〈210〉 783
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 783
aatctttatc aggtcttt 18

〈210〉 784
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 784
taatctttat caggtctt 18

〈210〉 785
〈211〉 18
〈212〉 DNA
[0231] 〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 785
ttaatcttta tcaggtct 18

〈210〉 786
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 786
gttaatcttt atcaggtc 18

〈210〉 787
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉

<223> 合成寡核甘酸

<400> 787
ggttaatctt tatcaggt 18

<210> 788
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 788
tggttaatct ttatcagg 18

<210> 789
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 789
[0232] ctggttaatc tttatcag 18

<210> 790
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 790
tctggttaat ctttatca 18

<210> 791
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 791
ttctggttaa tctttatc 18

<210> 792
<211> 18

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 792
tccctccttg ttttcttc 18

<210> 793
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 793
tttccctcct tgttttct 18

<210> 794
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

[0233] <220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 794
gtttccctcc ttgttttc 18

<210> 795
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 795
tgtttccctc cttgtttt 18

<210> 796
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 796
ttgtttccct ccttgttt 18

<210> 797
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 797
gttgtttccc tccttgtt 18

<210> 798
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 798
ggttgtttcc ctccttgt 18

[0234]

<210> 799
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 799
cggttgtttc cctccttg 18

<210> 800
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 800
gcggttgttt ccctcctt 18

<210> 801
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 801
tgcggttgtt tccctcct 18

〈210〉 802
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 802
ctgcggttgt ttccctcc 18

〈210〉 803
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 803
[0235] gctgcggttg tttccctc 18

〈210〉 804
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 804
ggctgcggtt gtttccct 18

〈210〉 805
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 805
aggctgcggt tgtttccc 18

〈210〉 806
〈211〉 18

〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 806
caggctgcgg ttgtttcc 18

〈210〉 807
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 807
acaggctgcg gttgtttc 18

〈210〉 808
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

[0236]

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 808
tacaggctgc ggttgttt 18

〈210〉 809
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 809
ctacaggctg cggttgtt 18

〈210〉 810
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 810
gctacaggct gcggttgt 18

<210> 811
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 811
tgctacaggc tgcggttg 18

<210> 812
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 812
ttgctacagg ctgcggtt 18

[0237]

<210> 813
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 813
cttgctacag gctgcggt 18

<210> 814
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 814
gcttgctaca ggctgcgg 18

<210> 815
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 815
agcttgctac aggctgcg 18

〈210〉 816
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 816
gagcttgcta caggctgc 18

〈210〉 817
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 817
[0238] agagcttgct acaggctg 18

〈210〉 818
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 818
cagagcttgc tacaggct 18

〈210〉 819
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 819
ccagagcttg ctacaggc 18

〈210〉 820
〈211〉 18

〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 820
tccagagctt gctacagg 18

〈210〉 821
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 821
ttccagagct tgctacag 18

〈210〉 822
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

[0239]
〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 822
gttccagagc ttgctaca 18

〈210〉 823
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 823
agttccagag cttgctac 18

〈210〉 824
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 824
gagttccaga gcttgcta 18

<210> 825
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 825
tgagttccag agcttgct 18

<210> 826
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 826
ctgagttcca gagcttgc 18

[0240]

<210> 827
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 827
cctgagttcc agagcttg 18

<210> 828
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 828
tcctgagttc cagagctt 18

<210> 829
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 829
ctcctgagtt ccagagct 18

〈210〉 830
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 830
actcctgagt tccagagc 18

〈210〉 831
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 831
[0241] gactcctgag ttccagag 18

〈210〉 832
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 832
cgactcctga gttccaga 18

〈210〉 833
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 833
gcgactcctg agttccag 18

〈210〉 834
〈211〉 18

〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 834
cgcgactcct gagttcca 18

〈210〉 835
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 835
gcgcgactcc tgagttcc 18

〈210〉 836
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

[0242]

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 836
cgcgcgactc ctgagttc 18

〈210〉 837
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 837
gcgcgcgact cctgagtt 18

〈210〉 838
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 838
agcgcgcgac tcctgagt 18

<210> 839
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 839
tagcgcgcga ctcctgag 18

<210> 840
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 840
ctagcgcgcg actcctga 18

[0243]

<210> 841
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 841
cctagcgcgc gactcctg 18

<210> 842
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 842
ccctagcgcg cgactcct 18

<210> 843
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核甘酸

<400> 843
cccctagcgc gcgactcc 18

<210> 844
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 844
gcccctagcg cgcgactc 18

<210> 845
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 845
[0244] ggcccctagc gcgcgact 18

<210> 846
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 846
cggcccctag cgcgcgac 18

<210> 847
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 847
ccggccccta gcgcgcga 18

<210> 848
<211> 18

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 848
cccggcccct agcgcgcg 18

<210> 849
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 849
ccccggcccc tagcgcgc 18

<210> 850
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

[0245] <220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 850
gccccggccc ctagcgcg 18

<210> 851
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 851
ggccccggcc cctagcgc 18

<210> 852
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 852
cggccccggc ccctagcg 18

〈210〉 853
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 853
ccggccccgg cccctagc 18

〈210〉 854
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 854
cccggccccg gcccctag 18

〈210〉 855
〈211〉 18
〈212〉 DNA
[0246] 〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 855
ccccggcccc ggccccta 18

〈210〉 856
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 856
acgccccggc cccggccc 18

〈210〉 857
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉

〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 857
cacgccccgg ccccggcc 18

〈210〉 858
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 858
ccacgccccg gccccggc 18

〈210〉 859
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 859
[0247] accacgcccc ggccccgg 18

〈210〉 860
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 860
gaccacgccc cggccccg 18

〈210〉 861
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 861
cgaccacgcc ccggcccc 18

〈210〉 862
〈211〉 18

〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 862
ccgaccacgc cccggccc 18

〈210〉 863
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 863
cccgaccacg ccccggcc 18

〈210〉 864
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

[0248]

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 864
ccccgaccac gccccggc 18

〈210〉 865
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 865
gccccgacca cgccccgg 18

〈210〉 866
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 866
cgccccgacc acgccccg 18

<210> 867
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 867
ccgccccgac cacgcccc 18

<210> 868
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 868
cccgccccga ccacgccc 18

[0249]

<210> 869
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 869
gcccgccccg accacgcc 18

<210> 870
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 870
ggcccgcccc gaccacgc 18

<210> 871
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 871
gggcccgccc cgaccacg 18

〈210〉 872
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 872
cgggcccgcc ccgaccac 18

〈210〉 873
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 873
[0250] ccgggcccgc cccgacca 18

〈210〉 874
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 874
cccgggcccg ccccgacc 18

〈210〉 875
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 875
ccccgggccc gccccgac 18

〈210〉 876
〈211〉 18

〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 876
agccccgccc cgggcccg 18

〈210〉 877
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 877
cagccccgcc ccgggccc 18

〈210〉 878
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

[0251]
〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 878
gcagccccgc cccgggcc 18

〈210〉 879
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 879
cgcagccccg ccccgggc 18

〈210〉 880
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 880
ccgcagcccc gccccggg 18

<210> 881
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 881
accgcagccc cgccccgg 18

<210> 882
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 882
aaccgcagcc ccgccccg 18

[0252]

<210> 883
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 883
caaccgcagc cccgcccc 18

<210> 884
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 884
gcaaccgcag ccccgccc 18

<210> 885
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 885
cgcaaccgca gccccgcc 18

〈210〉 886
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 886
ccgcaaccgc agccccgc 18

〈210〉 887
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 887
[0253] accgcaaccg cagccccg 18

〈210〉 888
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 888
caccgcaacc gcagcccc 18

〈210〉 889
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 889
gcaccgcaac cgcagccc 18

〈210〉 890
〈211〉 18

〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 890
ggcaccgcaa ccgcagcc 18

〈210〉 891
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 891
aggcaccgca accgcagc 18

〈210〉 892
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

[0254]

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 892
caggcaccgc aaccgcag 18

〈210〉 893
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 893
gcaggcaccg caaccgca 18

〈210〉 894
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 894
cgcaggcacc gcaaccgc 18

<210> 895
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 895
gcgcaggcac cgcaaccg 18

<210> 896
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 896
ggcgcaggca ccgcaacc 18

[0255]

<210> 897
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 897
gggcgcaggc accgcaac 18

<210> 898
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 898
tgagagcaag tagtggg 17

<210> 899
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 899
gtgagagcaa gtagtgg 17

〈210〉 900
〈211〉 17
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 900
tgtgagagca agtagtg 17

〈210〉 901
〈211〉 17
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 901
[0256] ctgtgagagc aagtagt 17

〈210〉 902
〈211〉 17
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 902
actgtgagag caagtag 17

〈210〉 903
〈211〉 17
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 903
tactgtgaga gcaagta 17

〈210〉 904
〈211〉 17

〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 904
gtactgtgag agcaagt 17

〈210〉 905
〈211〉 17
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 905
agtactgtga gagcaag 17

〈210〉 906
〈211〉 17
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

[0257]

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 906
gagtactgtg agagcaa 17

〈210〉 907
〈211〉 17
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 907
cgagtactgt gagagca 17

〈210〉 908
〈211〉 17
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 908
gcgagtactg tgagagc 17

<210> 909
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 909
agcgagtact gtgagag 17

<210> 910
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 910
cagcgagtac tgtgaga 17

[0258]

<210> 911
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 911
tcagcgagta ctgtgag 17

<210> 912
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 912
ctcagcgagt actgtga 17

<210> 913
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 913
cctcagcgag tactgtg 17

〈210〉 914
〈211〉 17
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 914
ccctcagcga gtactgt 17

〈210〉 915
〈211〉 17
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 915
[0259] accctcagcg agtactg 17

〈210〉 916
〈211〉 17
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 916
caccctcagc gagtact 17

〈210〉 917
〈211〉 17
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 917
tcaccctcag cgagtac 17

〈210〉 918
〈211〉 17

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 918
ttcaccctca gcgagta 17

<210> 919
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 919
gttcaccctc agcgagt 17

<210> 920
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

[0260] <220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 920
tgttcaccct cagcgag 17

<210> 921
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 921
ttgttcaccc tcagcga 17

<210> 922
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 922
cttgttcacc ctcagcg 17

<210> 923
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 923
tcttgttcac cctcagc 17

<210> 924
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 924
ttcttgttca ccctcag 17

[0261]

<210> 925
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 925
tttcttgttc accctca 17

<210> 926
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 926
ttttcttgtt caccctc 17

<210> 927
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 927
cttttcttgt tcaccct 17

〈210〉 928
〈211〉 17
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 928
tcttttcttg ttcaccc 17

〈210〉 929
〈211〉 17
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 929
[0262] gtcttttctt gttcacc 17

〈210〉 930
〈211〉 17
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 930
ggtcttttct tgttcac 17

〈210〉 931
〈211〉 17
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 931
aggtcttttc ttgttca 17

〈210〉 932
〈211〉 17

〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 932
caggtctttt cttgttc 17

〈210〉 933
〈211〉 17
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 933
tcaggtcttt tcttgtt 17

〈210〉 934
〈211〉 17
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

[0263]

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 934
atcaggtctt ttcttgt 17

〈210〉 935
〈211〉 17
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 935
tatcaggtct tttcttg 17

〈210〉 936
〈211〉 17
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 936
ttatcaggtc ttttctt 17

〈210〉 937
〈211〉 17
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 937
atctttatca ggtcttt 17

〈210〉 938
〈211〉 17
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 938
aatctttatc aggtctt 17

[0264]

〈210〉 939
〈211〉 17
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 939
taatctttat caggtct 17

〈210〉 940
〈211〉 17
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 940
ttaatcttta tcaggtc 17

〈210〉 941
〈211〉 17
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉

<223> 合成寡核甘酸

<400> 941
gttaatcttt atcaggt 17

<210> 942
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 942
ggttaatctt tatcagg 17

<210> 943
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 943
[0265] tggttaatct ttatcag 17

<210> 944
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 944
ctggttaatc tttatca 17

<210> 945
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 945
tctggttaat ctttatc 17

<210> 946
<211> 17

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 946
ccctccttgt tttcttc 17

<210> 947
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 947
tccctccttg ttttctt 17

<210> 948
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

[0266] <220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 948
ttccctcctt gttttct 17

<210> 949
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 949
tttccctcct tgttttc 17

<210> 950
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 950
gtttccctcc ttgtttt 17

<210> 951
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 951
tgtttccctc cttgttt 17

<210> 952
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 952
ttgtttccct ccttgtt 17

[0267]

<210> 953
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 953
ggttgtttcc ctccttg 17

<210> 954
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 954
cggttgtttc cctcctt 17

<210> 955
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核甘酸

<400> 955
gcggttgttt ccctcct 17

<210> 956
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 956
tgcggttgtt tccctcc 17

<210> 957
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 957
[0268] ctgcggttgt ttccctc 17

<210> 958
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 958
gctgcggttg tttccct 17

<210> 959
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 959
ggctgcggtt gtttccc 17

<210> 960
<211> 17

〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 960
aggctgcggt tgtttcc 17

〈210〉 961
〈211〉 17
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 961
caggctgcgg ttgtttc 17

〈210〉 962
〈211〉 17
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

[0269]

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 962
acaggctgcg gttgttt 17

〈210〉 963
〈211〉 17
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 963
tacaggctgc ggttgtt 17

〈210〉 964
〈211〉 17
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 964
ctacaggctg cggttgt 17

<210> 965
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 965
gctacaggct gcggttg 17

<210> 966
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 966
tgctacaggc tgcggtt 17

[0270]

<210> 967
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 967
ttgctacagg ctgcggt 17

<210> 968
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 968
cttgctacag gctgcgg 17

<210> 969
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 969
gcttgctaca ggctgcg 17

〈210〉 970
〈211〉 17
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 970
agcttgctac aggctgc 17

〈210〉 971
〈211〉 17
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 971
[0271] gagcttgcta caggctg 17

〈210〉 972
〈211〉 17
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 972
agagcttgct acaggct 17

〈210〉 973
〈211〉 17
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 973
cagagcttgc tacaggc 17

〈210〉 974
〈211〉 17

〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 974
ccagagcttg ctacagg 17

〈210〉 975
〈211〉 17
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 975
tccagagctt gctacag 17

〈210〉 976
〈211〉 17
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

[0272]

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 976
ttccagagct tgctaca 17

〈210〉 977
〈211〉 17
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 977
gttccagagc ttgctac 17

〈210〉 978
〈211〉 17
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 978
agttccagag cttgcta 17

<210> 979
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 979
gagttccaga gcttgct 17

<210> 980
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 980
tgagttccag agcttgc 17

[0273]

<210> 981
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 981
ctgagttcca gagcttg 17

<210> 982
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 982
cctgagttcc agagctt 17

<210> 983
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 983
tcctgagttc cagagct 17

〈210〉 984
〈211〉 17
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 984
ctcctgagtt ccagagc 17

〈210〉 985
〈211〉 17
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 985
[0274] actcctgagt tccagag 17

〈210〉 986
〈211〉 17
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 986
gactcctgag ttccaga 17

〈210〉 987
〈211〉 17
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 987
cgactcctga gttccag 17

〈210〉 988
〈211〉 17

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 988
gcgactcctg agttcca 17

<210> 989
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 989
cgcgactcct gagttcc 17

<210> 990
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

[0275] <220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 990
gcgcgactcc tgagttc 17

<210> 991
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 991
cgcgcgactc ctgagtt 17

<210> 992
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 992
gcgcgcgact cctgagt 17

<210> 993
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 993
agcgcgcgac tcctgag 17

<210> 994
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 994
tagcgcgcga ctcctga 17

[0276]

<210> 995
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 995
ctagcgcgcg actcctg 17

<210> 996
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 996
cctagcgcgc gactcct 17

<210> 997
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核甘酸

<400> 997
ccctagcgcg cgactcc 17

<210> 998
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 998
cccctagcgc gcgactc 17

<210> 999
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 999
[0277] gcccctagcg cgcgact 17

<210> 1000
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1000
ggcccctagc gcgcgac 17

<210> 1001
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1001
cggcccctag cgcgcga 17

<210> 1002
<211> 17

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1002
ccggccccta gcgcgcg 17

<210> 1003
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1003
cccggcccct agcgcgc 17

<210> 1004
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

[0278]

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1004
ccccggcccc tagcgcg 17

<210> 1005
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1005
gccccggccc ctagcgc 17

<210> 1006
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1006
ggccccggcc cctagcg 17

〈210〉 1007
〈211〉 17
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1007
cggccccggc ccctagc 17

〈210〉 1008
〈211〉 17
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1008
ccggccccgg cccctag 17

[0279]

〈210〉 1009
〈211〉 17
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1009
cccggccccg gccccta 17

〈210〉 1010
〈211〉 17
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1010
acgccccggc cccggcc 17

〈210〉 1011
〈211〉 17
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉

〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1011
cacgccccgg ccccggc 17

〈210〉 1012
〈211〉 17
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1012
ccacgccccg gccccgg 17

〈210〉 1013
〈211〉 17
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1013
[0280] accacgcccc ggccccg 17

〈210〉 1014
〈211〉 17
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1014
gaccacgccc cggcccc 17

〈210〉 1015
〈211〉 17
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1015
cgaccacgcc ccggccc 17

〈210〉 1016
〈211〉 17

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1016
ccgaccacgc cccggcc 17

<210> 1017
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1017
cccgaccacg ccccggc 17

<210> 1018
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

[0281] <220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1018
ccccgaccac gccccgg 17

<210> 1019
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1019
gccccgacca cgccccg 17

<210> 1020
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1020
cgccccgacc acgcccc 17

<210> 1021
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1021
ccgccccgac cacgccc 17

<210> 1022
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1022
cccgccccga ccacgcc 17

[0282]

<210> 1023
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1023
gcccgccccg accacgc 17

<210> 1024
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1024
ggcccgcccc gaccacg 17

<210> 1025
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核甘酸

<400> 1025
gggcccgccc cgaccac 17

<210> 1026
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1026
cgggcccgcc ccgacca 17

<210> 1027
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1027
[0283] ccgggcccgc cccgacc 17

<210> 1028
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1028
cccgggcccg ccccgac 17

<210> 1029
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1029
gcagccccgc cccgggc 17

<210> 1030
<211> 17

〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1030
cgcagccccg ccccggg 17

〈210〉 1031
〈211〉 17
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1031
ccgcagcccc gccccgg 17

〈210〉 1032
〈211〉 17
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

[0284]

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1032
accgcagccc cgccccg 17

〈210〉 1033
〈211〉 17
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1033
aaccgcagcc ccgcccc 17

〈210〉 1034
〈211〉 17
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1034
caaccgcagc cccgccc 17

〈210〉 1035
〈211〉 17
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1035
gcaaccgcag ccccgcc 17

〈210〉 1036
〈211〉 17
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1036
cgcaaccgca gccccgc 17

[0285]

〈210〉 1037
〈211〉 17
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1037
ccgcaaccgc agccccg 17

〈210〉 1038
〈211〉 17
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1038
accgcaaccg cagcccc 17

〈210〉 1039
〈211〉 17
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉

〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1039
caccgcaacc gcagccc 17

〈210〉 1040
〈211〉 17
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1040
gcaccgcaac cgcagcc 17

〈210〉 1041
〈211〉 17
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1041
[0286] ggcaccgcaa ccgcagc 17

〈210〉 1042
〈211〉 17
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1042
aggcaccgca accgcag 17

〈210〉 1043
〈211〉 17
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1043
caggcaccgc aaccgca 17

〈210〉 1044
〈211〉 17

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1044
gcaggcaccg caaccgc 17

<210> 1045
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1045
cgcaggcacc gcaaccg 17

<210> 1046
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

[0287] <220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1046
gcgcaggcac cgcaacc 17

<210> 1047
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1047
ggcgcaggca ccgcaac 17

<210> 1048
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1048
ccactcgcca ccgcctgcgc 20

<210> 1049
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1049
tgcattccta agcaatgtgt 20

<210> 1050
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1050
cccggccccg gccccggccc 20

[0288]

<210> 1051
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1051
ccccggcccc ggccccggcc 20

<210> 1052
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1052
ttacatctat agcaccactc 20

<210> 1053
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1053
tcactccctt ttcagacaag 20

〈210〉 1054
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1054
aactaagttc tgtctgtgga 20

〈210〉 1055
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1055
[0289] atacaggact aaagtgcttc 20

〈210〉 1056
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1056
ctctgaccct gatcttccat 20

〈210〉 1057
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1057
aacagctgga gatggcgg 18

〈210〉 1058
〈211〉 18

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1058
caacagctgg agatggcg 18

<210> 1059
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1059
gcaacagctg gagatggc 18

<210> 1060
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

[0290] <220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1060
ggcaacagct ggagatgg 18

<210> 1061
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1061
tggcaacagc tggagatg 18

<210> 1062
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1062
ttggcaacag ctggagat 18

<210> 1063
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1063
cttggcaaca gctggaga 18

<210> 1064
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1064
tcttggcaac agctggag 18

[0291]

<210> 1065
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1065
gtcttggcaa cagctgga 18

<210> 1066
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1066
tgtcttggca acagctgg 18

<210> 1067
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1067
ctgtcttggc aacagctg 18

〈210〉 1068
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1068
tctgtcttgg caacagct 18

〈210〉 1069
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1069
[0292] ctctgtcttg gcaacagc 18

〈210〉 1070
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1070
tctctgtctt ggcaacag 18

〈210〉 1071
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1071
atctctgtct tggcaaca 18

〈210〉 1072
〈211〉 18

〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1072
aatctctgtc ttggcaac 18

〈210〉 1073
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1073
caatctctgt cttggcaa 18

〈210〉 1074
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

[0293] 〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1074
gcaatctctg tcttggca 18

〈210〉 1075
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1075
agcaatctct gtcttggc 18

〈210〉 1076
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1076
aagcaatctc tgtcttgg 18

<210> 1077
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1077
aaagcaatct ctgtcttg 18

<210> 1078
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1078
taaagcaatc tctgtctt 18

[0294]

<210> 1079
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1079
ttaaagcaat ctctgtct 18

<210> 1080
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1080
cttaaagcaa tctctgtc 18

<210> 1081
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1081
acttaaagca atctctgt 18

〈210〉 1082
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1082
cacttaaagc aatctctg 18

〈210〉 1083
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1083
[0295] ccacttaaag caatctct 18

〈210〉 1084
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1084
ctgctaataa aggtgatt 18

〈210〉 1085
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1085
gctgctaata aaggtgat 18

〈210〉 1086
〈211〉 18

〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1086
agctgctaat aaaggtga 18

〈210〉 1087
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1087
tagctgctaa taaaggtg 18

〈210〉 1088
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

[0296]

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1088
gtagctgcta ataaaggt 18

〈210〉 1089
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1089
agtagctgct aataaagg 18

〈210〉 1090
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1090
aagtagctgc taataaag 18

<210> 1091
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1091
aaagtagctg ctaataaa 18

<210> 1092
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1092
aaaagtagct gctaataa 18

[0297]

<210> 1093
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1093
caaaagtagc tgctaata 18

<210> 1094
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1094
gcaaaagtag ctgctaat 18

<210> 1095
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1095
agcaaaagta gctgctaa 18

〈210〉 1096
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1096
aagcaaaagt agctgcta 18

〈210〉 1097
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1097
[0298] taagcaaaag tagctgct 18

〈210〉 1098
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1098
gtaagcaaaa gtagctgc 18

〈210〉 1099
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1099
agtaagcaaa agtagctg 18

〈210〉 1100
〈211〉 18

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1100
cagtaagcaa aagtagct 18

<210> 1101
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1101
ccagtaagca aaagtagc 18

<210> 1102
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

[0299] <220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1102
cccagtaagc aaaagtag 18

<210> 1103
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1103
tcccagtaag caaaagta 18

<210> 1104
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1104
gtcccagtaa gcaaaagt 18

<210> 1105
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1105
tgtcccagta agcaaaag 18

<210> 1106
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1106
ttgtcccagt aagcaaaa 18

[0300]

<210> 1107
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1107
attgtcccag taagcaaa 18

<210> 1108
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1108
tattgtccca gtaagcaa 18

<210> 1109
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1109
atattgtccc agtaagca 18

〈210〉 1110
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1110
aatattgtcc cagtaagc 18

〈210〉 1111
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1111
[0301] gaatattgtc ccagtaag 18

〈210〉 1112
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1112
agaatattgt cccagtaa 18

〈210〉 1113
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1113
aagaatattg tcccagta 18

〈210〉 1114
〈211〉 18

〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1114
caagaatatt gtcccagt 18

〈210〉 1115
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1115
ccaagaatat tgtcccag 18

〈210〉 1116
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

[0302]

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1116
accaagaata ttgtccca 18

〈210〉 1117
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1117
gaccaagaat attgtccc 18

〈210〉 1118
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1118
ggaccaagaa tattgtcc 18

<210> 1119
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1119
aggaccaaga atattgtc 18

<210> 1120
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1120
taggaccaag aatattgt 18

[0303]

<210> 1121
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1121
ctaggaccaa gaatattg 18

<210> 1122
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1122
tctaggacca agaatatt 18

<210> 1123
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1123
ctctaggacc aagaatat 18

〈210〉 1124
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1124
actctaggac caagaata 18

〈210〉 1125
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1125
[0304] tactctagga ccaagaat 18

〈210〉 1126
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1126
ttactctagg accaagaa 18

〈210〉 1127
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1127
cttactctag gaccaaga 18

〈210〉 1128
〈211〉 18

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1128
ccttactcta ggaccaag 18

<210> 1129
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1129
gccttactct aggaccaa 18

<210> 1130
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

[0305] <220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1130
tgccttactc taggacca 18

<210> 1131
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1131
gtgccttact ctaggacc 18

<210> 1132
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1132
tgtgccttac tctaggac 18

<210> 1133
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1133
atgtgcctta ctctagga 18

<210> 1134
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1134
aatgtgcctt actctagg 18

[0306]

<210> 1135
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1135
aaatgtgcct tactctag 18

<210> 1136
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1136
caaatgtgcc ttactcta 18

<210> 1137
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1137
ccaaatgtgc cttactct 18

〈210〉 1138
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1138
cccaaatgtg ccttactc 18

〈210〉 1139
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1139
[0307] gcccaaatgt gccttact 18

〈210〉 1140
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1140
agcccaaatg tgccttac 18

〈210〉 1141
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1141
gagcccaaat gtgcctta 18

〈210〉 1142
〈211〉 18

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1142
ggagcccaaa tgtgcctt 18

<210> 1143
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1143
tggagcccaa atgtgcct 18

<210> 1144
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

[0308] <220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1144
ttggagccca aatgtgcc 18

<210> 1145
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1145
tttggagccc aaatgtgc 18

<210> 1146
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1146
ctttggagcc caaatgtg 18

<210> 1147
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1147
tctttggagc ccaaatgt 18

<210> 1148
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1148
gtctttggag cccaaatg 18

[0309]

<210> 1149
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1149
tgtctttgga gcccaaat 18

<210> 1150
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1150
ctgtctttgg agcccaaa 18

<210> 1151
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核甘酸

<400> 1151
tctgtctttg gagcccaa 18

<210> 1152
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1152
ttctgtcttt ggagccca 18

<210> 1153
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1153
[0310] gttctgtctt tggagccc 18

<210> 1154
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1154
tgttctgtct ttggagcc 18

<210> 1155
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1155
ctgttctgtc tttggagc 18

<210> 1156
<211> 18

〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1156
cctgttctgt ctttggag 18

〈210〉 1157
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1157
acctgttctg tctttgga 18

〈210〉 1158
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

[0311]

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1158
tacctgttct gtctttgg 18

〈210〉 1159
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1159
gtacctgttc tgtctttg 18

〈210〉 1160
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1160
agtacctgtt ctgtcttt 18

<210> 1161
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1161
aagtacctgt tctgtctt 18

<210> 1162
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1162
gaagtacctg ttctgtct 18

[0312]

<210> 1163
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1163
agaagtacct gttctgtc 18

<210> 1164
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1164
gagaagtacc tgttctgt 18

<210> 1165
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1165
tgagaagtac ctgttctg 18

〈210〉 1166
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1166
ctgagaagta cctgttct 18

〈210〉 1167
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1167
[0313] actgagaagt acctgttc 18

〈210〉 1168
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1168
cactgagaag tacctgtt 18

〈210〉 1169
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1169
tcactgagaa gtacctgt 18

〈210〉 1170
〈211〉 18

〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1170
atcactgaga agtacctg 18

〈210〉 1171
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1171
catcactgag aagtacct 18

〈210〉 1172
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

[0314]
〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1172
ccatcactga gaagtacc 18

〈210〉 1173
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1173
tccatcactg agaagtac 18

〈210〉 1174
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1174
ctccatcact gagaagta 18

<210> 1175
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1175
tctccatcac tgagaagt 18

<210> 1176
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1176
ttctccatca ctgagaag 18

[0315]

<210> 1177
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1177
tttctccatc actgagaa 18

<210> 1178
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1178
atttctccat cactgaga 18

<210> 1179
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1179
tatttctcca tcactgag 18

〈210〉 1180
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1180
gttatttctc catcactg 18

〈210〉 1181
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1181
[0316] agttatttct ccatcact 18

〈210〉 1182
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1182
aagttatttc tccatcac 18

〈210〉 1183
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1183
aaagttattt ctccatca 18

〈210〉 1184
〈211〉 18

〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1184
aaaagttatt tctccatc 18

〈210〉 1185
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1185
gaaaagttat ttctccat 18

〈210〉 1186
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

[0317]

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1186
aagaaaagtt atttctcc 18

〈210〉 1187
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1187
caagaaaagt tatttctc 18

〈210〉 1188
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1188
gcaagaaaag ttatttct 18

<210> 1189
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1189
ggcaagaaaa gttatttc 18

<210> 1190
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1190
tggcaagaaa agttattt 18

[0318]

<210> 1191
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1191
ttggcaagaa aagttatt 18

<210> 1192
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1192
gttggcaaga aaagttat 18

<210> 1193
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核甘酸

<400> 1193
ggttggcaag aaaagtta 18

<210> 1194
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1194
tggttggcaa gaaaagtt 18

<210> 1195
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1195
[0319] gtggttggca agaaaagt 18

<210> 1196
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1196
tgtggttggc aagaaaag 18

<210> 1197
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1197
gtgtggttgg caagaaaa 18

<210> 1198
<211> 18

〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1198
agtgtggttg gcaagaaa 18

〈210〉 1199
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1199
gagtgtggtt ggcaagaa 18

〈210〉 1200
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

[0320]
〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1200
agagtgtggt tggcaaga 18

〈210〉 1201
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1201
tagagtgtgg ttggcaag 18

〈210〉 1202
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1202
ttagagtgtg gttggcaa 18

<210> 1203
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1203
tttagagtgt ggttggca 18

<210> 1204
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1204
atttagagtg tggttggc 18

[0321]

<210> 1205
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1205
catttagagt gtggttgg 18

<210> 1206
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1206
ccatttagag tgtggttg 18

<210> 1207
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核甘酸

<400> 1207
tccatttaga gtgtggtt 18

<210> 1208
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1208
ctccatttag agtgtggt 18

<210> 1209
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1209
[0322] tctccattta gagtgtgg 18

<210> 1210
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1210
ttctccattt agagtgtg 18

<210> 1211
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1211
tttctccatt tagagtgt 18

<210> 1212
<211> 18

〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1212
atttctccat ttagagtg 18

〈210〉 1213
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1213
gatttctcca tttagagt 18

〈210〉 1214
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

[0323]

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1214
ggatttctcc atttagag 18

〈210〉 1215
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1215
aggatttctc catttaga 18

〈210〉 1216
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1216
aaggatttct ccatttag 18

<210> 1217
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1217
gaaggatttc tccattta 18

<210> 1218
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1218
cgaaggattt ctccattt 18

[0324]

<210> 1219
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1219
tcgaaggatt tctccatt 18

<210> 1220
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1220
ttcgaaggat ttctccat 18

<210> 1221
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1221
tttcgaagga tttctcca 18

〈210〉 1222
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1222
atttcgaagg atttctcc 18

〈210〉 1223
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1223
[0325] catttcgaag gatttctc 18

〈210〉 1224
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1224
gcatttcgaa ggatttct 18

〈210〉 1225
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1225
tgcatttcga aggatttc 18

〈210〉 1226
〈211〉 18

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1226
ctgcatttcg aaggattt 18

<210> 1227
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1227
tctgcatttc gaaggatt 18

<210> 1228
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

[0326] <220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1228
ctctgcattt cgaaggat 18

<210> 1229
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1229
tctctgcatt tcgaagga 18

<210> 1230
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1230
ctctctgcat ttcgaagg 18

〈210〉 1231
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1231
actctctgca tttcgaag 18

〈210〉 1232
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1232
cactctctgc atttcgaa 18

[0327]

〈210〉 1233
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1233
ccactctctg catttcga 18

〈210〉 1234
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1234
accactctct gcatttcg 18

〈210〉 1235
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉

〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1235
caccactctc tgcatttc 18

〈210〉 1236
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1236
gcaccactct ctgcattt 18

〈210〉 1237
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1237
[0328] agcaccactc tctgcatt 18

〈210〉 1238
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1238
tagcaccact ctctgcat 18

〈210〉 1239
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1239
atagcaccac tctctgca 18

〈210〉 1240
〈211〉 18

〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1240
tatagcacca ctctctgc 18

〈210〉 1241
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1241
ctatagcacc actctctg 18

〈210〉 1242
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

[0329]

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1242
tctatagcac cactctct 18

〈210〉 1243
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1243
atctatagca ccactctc 18

〈210〉 1244
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1244
catctatagc accactct 18

〈210〉 1245
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1245
acatctatag caccactc 18

〈210〉 1246
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1246
tacatctata gcaccact 18

[0330]

〈210〉 1247
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1247
ttacatctat agcaccac 18

〈210〉 1248
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1248
tttacatcta tagcacca 18

〈210〉 1249
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉

〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1249
ctttacatct atagcacc 18

〈210〉 1250
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1250
actttacatc tatagcac 18

〈210〉 1251
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1251
[0331] aactttacat ctatagca 18

〈210〉 1252
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1252
aaactttaca tctatagc 18

〈210〉 1253
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1253
aaaactttac atctatag 18

〈210〉 1254
〈211〉 18

〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1254
aaaaaacttt acatctat 18

〈210〉 1255
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1255
caaaaaactt tacatcta 18

〈210〉 1256
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

[0332]
〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1256
acaaaaaact ttacatct 18

〈210〉 1257
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1257
gacaaaaaac tttacatc 18

〈210〉 1258
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1258
caagacaaaa aactttac 18

〈210〉 1259
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1259
gacaagacaa aaaacttt 18

〈210〉 1260
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1260
agacaagaca aaaaactt 18

[0333]

〈210〉 1261
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1261
cagacaagac aaaaaact 18

〈210〉 1262
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1262
tcagacaaga caaaaaac 18

〈210〉 1263
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉

<223> 合成寡核甘酸

<400> 1263
ttcagacaag acaaaaaa 18

<210> 1264
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1264
ttttcagaca agacaaaa 18

<210> 1265
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1265
[0334] cttttcagac aagacaaa 18

<210> 1266
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1266
cctttcaga caagacaa 18

<210> 1267
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1267
ccctttcag acaagaca 18

<210> 1268
<211> 18

〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1268
tccctttca gacaagac 18

〈210〉 1269
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1269
ctccctttc agacaaga 18

〈210〉 1270
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

[0335]
〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1270
actcccttt cagacaag 18

〈210〉 1271
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1271
cactcccttt tcagacaa 18

〈210〉 1272
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1272
tcactccctt ttcagaca 18

〈210〉 1273
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1273
atcactccct tttcagac 18

〈210〉 1274
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1274
aatcactccc ttttcaga 18

[0336]

〈210〉 1275
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1275
taatcactcc cttttcag 18

〈210〉 1276
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1276
ataatcactc ccttttca 18

〈210〉 1277
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉

〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1277
aataatcact ccctttc 18

〈210〉 1278
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1278
caataatcac tccctttt 18

〈210〉 1279
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1279
[0337] acaataatca ctcccttt 18

〈210〉 1280
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1280
aacaataatc actccctt 18

〈210〉 1281
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1281
aaacaataat cactccct 18

〈210〉 1282
〈211〉 18

〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1282
gaaacaataa tcactccc 18

〈210〉 1283
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1283
tgaaacaata atcactcc 18

〈210〉 1284
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

[0338]

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1284
atgaaacaat aatcactc 18

〈210〉 1285
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1285
aatgaaacaa taatcact 18

〈210〉 1286
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1286
taatgaaaca ataatcac 18

<210> 1287
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1287
ttaatgaaac aataatca 18

<210> 1288
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1288
attaatgaaa caataatc 18

[0339]

<210> 1289
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1289
atcaaagatt aatgaaac 18

<210> 1290
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1290
catcaaagat taatgaaa 18

<210> 1291
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核甘酸

<400> 1291
ccatcaaaga ttaatgaa 18

<210> 1292
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1292
tccatcaaag attaatga 18

<210> 1293
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1293
[0340] ttccatcaaa gattaatg 18

<210> 1294
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1294
tttccatcaa agattaat 18

<210> 1295
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1295
gtttccatca aagattaa 18

<210> 1296
<211> 18

〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1296
agtttccatc aaagatta 18

〈210〉 1297
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1297
cagtttccat caaagatt 18

〈210〉 1298
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

[0341]
〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1298
ccagtttcca tcaaagat 18

〈210〉 1299
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1299
tccagtttcc atcaaaga 18

〈210〉 1300
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1300
ttccagtttc catcaaag 18

<210> 1301
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1301
attccagttt ccatcaaa 18

<210> 1302
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1302
cattccagtt tccatcaa 18

[0342]

<210> 1303
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1303
ccattccagt ttccatca 18

<210> 1304
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1304
cccattccag tttccatc 18

<210> 1305
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1305
ccccattcca gtttccat 18

〈210〉 1306
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1306
tccccattcc agtttcca 18

〈210〉 1307
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1307
[0343] atccccattc cagtttcc 18

〈210〉 1308
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1308
gatccccatt ccagtttc 18

〈210〉 1309
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1309
cgatccccat tccagttt 18

〈210〉 1310
〈211〉 18

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1310
gcgatcccca ttccagtt 18

<210> 1311
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1311
tgcgatcccc attccagt 18

<210> 1312
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

[0344] <220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1312
ctgcgatccc cattccag 18

<210> 1313
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1313
gctgcgatcc ccattcca 18

<210> 1314
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1314
tgctgcgatc cccattcc 18

〈210〉 1315
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1315
gtgctgcgat ccccattc 18

〈210〉 1316
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1316
tgtgctgcga tccccatt 18

[0345]

〈210〉 1317
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1317
atgtgctgcg atccccat 18

〈210〉 1318
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1318
tatgtgctgc gatcccca 18

〈210〉 1319
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉

〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1319
aagtataatt gatagtcc 18

〈210〉 1320
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1320
gaagtataat tgatagtc 18

〈210〉 1321
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1321
[0346] ggaagtataa ttgatagt 18

〈210〉 1322
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1322
tggaagtata attgatag 18

〈210〉 1323
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1323
gtggaagtat aattgata 18

〈210〉 1324
〈211〉 18

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1324
tgtggaagta taattgat 18

<210> 1325
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1325
ctgtggaagt ataattga 18

<210> 1326
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

[0347] <220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1326
tctgtggaag tataattg 18

<210> 1327
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1327
gtctgtggaa gtataatt 18

<210> 1328
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1328
tgtctgtgga agtataat 18

<210> 1329
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1329
ctgtctgtgg aagtataa 18

<210> 1330
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1330
tctgtctgtg gaagtata 18

[0348]

<210> 1331
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1331
ttctgtctgt ggaagtat 18

<210> 1332
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1332
gttctgtctg tggaagta 18

<210> 1333
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1333
agttctgtct gtggaagt 18

〈210〉 1334
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1334
aagttctgtc tgtggaag 18

〈210〉 1335
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1335
[0349] taagttctgt ctgtggaa 18

〈210〉 1336
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1336
ctaagttctg tctgtgga 18

〈210〉 1337
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1337
actaagttct gtctgtgg 18

〈210〉 1338
〈211〉 18

〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1338
aactaagttc tgtctgtg 18

〈210〉 1339
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1339
aaactaagtt ctgtctgt 18

〈210〉 1340
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

[0350]
〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1340
gaaactaagt tctgtctg 18

〈210〉 1341
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1341
agaaactaag ttctgtct 18

〈210〉 1342
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1342
tagaaactaa gttctgtc 18

<210> 1343
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1343
gtagaaacta agttctgt 18

<210> 1344
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1344
ggtagaaact aagttctg 18

[0351]

<210> 1345
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1345
aggtagaaac taagttct 18

<210> 1346
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1346
gaggtagaaa ctaagttc 18

<210> 1347
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1347
ggaggtagaa actaagtt 18

〈210〉 1348
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1348
gggaggtaga aactaagt 18

〈210〉 1349
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1349
[0352] tgggaggtag aaactaag 18

〈210〉 1350
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1350
gtgggaggta gaaactaa 18

〈210〉 1351
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1351
agtgggaggt agaaacta 18

〈210〉 1352
〈211〉 18

〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1352
aagtgggagg tagaaact 18

〈210〉 1353
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1353
gaagtgggag gtagaaac 18

〈210〉 1354
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

[0353]

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1354
tgaagtggga ggtagaaa 18

〈210〉 1355
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1355
atgaagtggg aggtagaa 18

〈210〉 1356
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1356
tatgaagtgg gaggtaga 18

<210> 1357
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1357
ctatgaagtg ggaggtag 18

<210> 1358
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1358
tctatgaagt gggaggta 18

[0354]

<210> 1359
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1359
ctctatgaag tgggaggt 18

<210> 1360
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1360
actctatgaa gtgggagg 18

<210> 1361
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1361
cactctatga agtgggag 18

〈210〉 1362
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1362
acactctatg aagtggga 18

〈210〉 1363
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1363
[0355] cacactctat gaagtggg 18

〈210〉 1364
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1364
acacactcta tgaagtgg 18

〈210〉 1365
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1365
cacacactct atgaagtg 18

〈210〉 1366
〈211〉 18

〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1366
acacacactc tatgaagt 18

〈210〉 1367
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1367
ccctgatctt ccattctc 18

〈210〉 1368
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

[0356]

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1368
accctgatct tccattct 18

〈210〉 1369
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1369
gaccctgatc ttccattc 18

〈210〉 1370
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1370
tgaccctgat cttccatt 18

<210> 1371
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1371
ctgaccctga tcttccat 18

<210> 1372
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1372
tctgaccctg atcttcca 18

[0357]

<210> 1373
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1373
ctctgaccct gatcttcc 18

<210> 1374
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1374
actctgaccc tgatcttc 18

<210> 1375
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1375
tactctgacc ctgatctt 18

〈210〉 1376
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1376
atactctgac cctgatct 18

〈210〉 1377
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1377
[0358] aatactctga ccctgatc 18

〈210〉 1378
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1378
atgatttctt gtctggga 18

〈210〉 1379
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1379
catgatttct tgtctggg 18

〈210〉 1380
〈211〉 18

〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1380
ccatgatttc ttgtctgg 18

〈210〉 1381
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1381
gccatgattt cttgtctg 18

〈210〉 1382
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

[0359]
〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1382
ggccatgatt tcttgtct 18

〈210〉 1383
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1383
gggccatgat ttcttgtc 18

〈210〉 1384
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1384
aactaacatg taggcact 18

<210> 1385
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1385
gaactaacat gtaggcac 18

<210> 1386
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1386
ggaactaaca tgtaggca 18

[0360]

<210> 1387
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1387
aggaactaac atgtaggc 18

<210> 1388
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1388
cttctgattc aagccatt 18

<210> 1389
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡核甘酸

<400> 1389
gcttctgatt caagccat 18

<210> 1390
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1390
tgcttctgat tcaagcca 18

<210> 1391
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1391
[0361] gtgcttctga ttcaagcc 18

<210> 1392
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1392
agtgcttctg attcaagc 18

<210> 1393
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1393
aagtgcttct gattcaag 18

<210> 1394
<211> 18

〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1394
aaagtgcttc tgattcaa 18

〈210〉 1395
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1395
taaagtgctt ctgattca 18

〈210〉 1396
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

[0362]

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1396
ctaaagtgct tctgattc 18

〈210〉 1397
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1397
actaaagtgc ttctgatt 18

〈210〉 1398
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1398
gactaaagtg cttctgat 18

<210> 1399
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1399
ggactaaagt gcttctga 18

<210> 1400
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1400
aggactaaag tgcttctg 18

[0363]

<210> 1401
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1401
caggactaaa gtgcttct 18

<210> 1402
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1402
acaggactaa agtgcttc 18

<210> 1403
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1403
tacaggacta aagtgctt 18

〈210〉 1404
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1404
atacaggact aaagtgct 18

〈210〉 1405
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1405
[0364] gatacaggac taaagtgc 18

〈210〉 1406
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1406
agatacagga ctaaagtg 18

〈210〉 1407
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1407
cagatacagg actaaagt 18

〈210〉 1408
〈211〉 18

〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1408
acagatacag gactaaag 18

〈210〉 1409
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1409
aacagataca ggactaaa 18

〈210〉 1410
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

[0365]

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1410
gaacagatac aggactaa 18

〈210〉 1411
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1411
tgaacagata caggacta 18

〈210〉 1412
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1412
ctgaacagat acaggact 18

<210> 1413
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1413
actgaacaga tacaggac 18

<210> 1414
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1414
cactgaacag atacagga 18

[0366]

<210> 1415
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1415
acactgaaca gatacagg 18

<210> 1416
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1416
gacactgaac agatacag 18

<210> 1417
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1417
tgacactgaa cagataca 18

〈210〉 1418
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1418
ctgacactga acagatac 18

〈210〉 1419
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1419
[0367] gctgacactg aacagata 18

〈210〉 1420
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1420
ggctgacact gaacagat 18

〈210〉 1421
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1421
aggctgacac tgaacaga 18

〈210〉 1422
〈211〉 18

〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1422
aaggctgaca ctgaacag 18

〈210〉 1423
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1423
aaaggctgac actgaaca 18

〈210〉 1424
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

[0368]

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1424
gaaaggctga cactgaac 18

〈210〉 1425
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1425
tgaaaggctg acactgaa 18

〈210〉 1426
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1426
tgggatttaa aatgatgt 18

<210> 1427
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1427
atgggattta aaatgatg 18

<210> 1428
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1428
cttgagaaga aagccttc 18

[0369]

<210> 1429
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1429
attaaggctc ttaggtta 18

<210> 1430
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1430
gtagacagtc tgttattt 18

<210> 1431
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1431
tgacatgtag agagatta 18

〈210〉 1432
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1432
tggtttaagg gcacaaac 18

〈210〉 1433
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1433
[0370] acttgagaag aaagcctt 18

〈210〉 1434
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1434
cctctgatac tccatcat 18

〈210〉 1435
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1435
aaatcttgtc ataggtga 18

〈210〉 1436
〈211〉 18

〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1436
aattcttact tgagaaga 18

〈210〉 1437
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1437
ggtgtataga gaattcag 18

〈210〉 1438
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

[0371]

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1438
tactccatca tgagccta 18

〈210〉 1439
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1439
gctggatgga aaaagatc 18

〈210〉 1440
〈211〉 18
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1440
gtccctagaa caatctaa 18

<210> 1441
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1441
gaagaaattg acatgtag 18

<210> 1442
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1442
catctacagt acaactta 18

[0372]

<210> 1443
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1443
atctctgtct tggcaacagc 20

<210> 1444
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1444
aatctctgtc ttggcaacag 20

<210> 1445
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1445
caatctctgt cttggcaaca 20

〈210〉 1446
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1446
aagcaatctc tgtcttggca 20

〈210〉 1447
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1447
[0373] ttactctagg accaagaata 20

〈210〉 1448
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1448
cttactctag gaccaagaat 20

〈210〉 1449
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1449
tgccttactc taggaccaag 20

〈210〉 1450
〈211〉 20

〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1450
tgtgccttac tctaggacca 20

〈210〉 1451
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1451
atgtgcctta ctctaggacc 20

〈210〉 1452
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

[0374]

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1452
cccaaatgtg ccttactcta 20

〈210〉 1453
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1453
gcccaaatgt gccttactct 20

〈210〉 1454
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1454
gagcccaaat gtgccttact 20

<210> 1455
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1455
ggagcccaaa tgtgccttac 20

<210> 1456
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1456
ttggagccca aatgtgcctt 20

[0375]

<210> 1457
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1457
tttggagccc aaatgtgcct 20

<210> 1458
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1458
ctgtctttgg agcccaaatg 20

<210> 1459
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1459
tgttctgtct ttggagccca 20

〈210〉 1460
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1460
cctgttctgt ctttggagcc 20

〈210〉 1461
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1461
[0376] acctgttctg tctttggagc 20

〈210〉 1462
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1462
agtacctgtt ctgtctttgg 20

〈210〉 1463
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1463
catcactgag aagtacctgt 20

〈210〉 1464
〈211〉 20

〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1464
ctccatcact gagaagtacc 20

〈210〉 1465
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1465
ccactctctg catttcgaag 20

〈210〉 1466
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

[0377]

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1466
accactctct gcatttcgaa 20

〈210〉 1467
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1467
gcaccactct ctgcatttcg 20

〈210〉 1468
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1468
atagcaccac tctctgcatt 20

<210> 1469
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1469
tatagcacca ctctctgcat 20

<210> 1470
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1470
acatctatag caccactctc 20

[0378]

<210> 1471
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1471
tacatctata gcaccactct 20

<210> 1472
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1472
tttacatcta tagcaccact 20

<210> 1473
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1473
ctttacatct atagcaccac 20

〈210〉 1474
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1474
aactttacat ctatagcacc 20

〈210〉 1475
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1475
[0379] aaactttaca tctatagcac 20

〈210〉 1476
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1476
ctccctttc agacaagaca 20

〈210〉 1477
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1477
actccctttt cagacaagac 20

〈210〉 1478
〈211〉 20

〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1478
atcactccct tttcagacaa 20

〈210〉 1479
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1479
taatcactcc cttttcagac 20

〈210〉 1480
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

[0380]

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1480
ataatcactc ccttttcaga 20

〈210〉 1481
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1481
atccccattc cagtttccat 20

〈210〉 1482
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1482
gatccccatt ccagtttcca 20

<210> 1483
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1483
gcgatcccca ttccagtttc 20

<210> 1484
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1484
tgcgatcccc attccagttt 20

[0381]

<210> 1485
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1485
gctgcgatcc ccattccagt 20

<210> 1486
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1486
tgctgcgatc cccattccag 20

<210> 1487
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1487
tgtgctgcga tccccattcc 20

〈210〉 1488
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1488
atgtgctgcg atccccattc 20

〈210〉 1489
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1489
[0382] actaagttct gtctgtggaa 20

〈210〉 1490
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1490
gaaactaagt tctgtctgtg 20

〈210〉 1491
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1491
agaaactaag ttctgtctgt 20

〈210〉 1492
〈211〉 20

〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1492
tgaccctgat cttccattct 20

〈210〉 1493
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1493
ctgaccctga tcttccattc 20

〈210〉 1494
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

[0383] 〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1494
actctgaccc tgatcttcca 20

〈210〉 1495
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1495
atactctgac cctgatcttc 20

〈210〉 1496
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1496
aatactctga ccctgatctt 20

<210> 1497
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1497
ccatgatttc ttgtctggga 20

<210> 1498
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1498
ggccatgatt tcttgtctgg 20

[0384]

<210> 1499
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1499
gggccatgat ttcttgtctg 20

<210> 1500
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1500
acttaagttc atctacagta 20

<210> 1501
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1501
tccactgctg gatggaaaaa 20

〈210〉 1502
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1502
atattattta tcttactcaa 20

〈210〉 1503
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1503
[0385] gttctaagtg ctttatatta 20

〈210〉 1504
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1504
aggaactaac atgtaggcac 20

〈210〉 1505
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1505
atataagata atacatgtaa 20

〈210〉 1506
〈211〉 20

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1506
catcatgagc ctaaaggaaa 20

<210> 1507
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1507
ccatcatgag cctaaaggaa 20

<210> 1508
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

[0386]
<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1508
cttctgattc aagccattaa 20

<210> 1509
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1509
tgcttctgat tcaagccatt 20

<210> 1510
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1510
gtgcttctga ttcaagccat 20

<210> 1511
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1511
agtgcttctg attcaagcca 20

<210> 1512
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1512
aagtgcttct gattcaagcc 20

[0387]

<210> 1513
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1513
aaagtgcttc tgattcaagc 20

<210> 1514
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1514
taaagtgctt ctgattcaag 20

<210> 1515
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1515
ctaaagtgct tctgattcaa 20

〈210〉 1516
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1516
actaaagtgc ttctgattca 20

〈210〉 1517
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1517
[0388] gactaaagtg cttctgattc 20

〈210〉 1518
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1518
ggactaaagt gcttctgatt 20

〈210〉 1519
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1519
aggactaaag tgcttctgat 20

〈210〉 1520
〈211〉 20

〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1520
caggactaaa gtgcttctga 20

〈210〉 1521
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1521
acaggactaa agtgcttctg 20

〈210〉 1522
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

[0389] 〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1522
tacaggacta aagtgcttct 20

〈210〉 1523
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1523
gatacaggac taaagtgctt 20

〈210〉 1524
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1524
agatacagga ctaaagtgct 20

<210> 1525
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1525
cagatacagg actaaagtgc 20

<210> 1526
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1526
acagatacag gactaaagtg 20

[0390]

<210> 1527
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1527
aacagataca ggactaaagt 20

<210> 1528
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成寡核甘酸

<400> 1528
gaacagatac aggactaaag 20

<210> 1529
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1529
tgaacagata caggactaaa 20

〈210〉 1530
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1530
ctgaacagat acaggactaa 20

〈210〉 1531
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1531
[0391] actgaacaga tacaggacta 20

〈210〉 1532
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1532
cactgaacag atacaggact 20

〈210〉 1533
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1533
acactgaaca gatacaggac 20

〈210〉 1534
〈211〉 20

〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1534
gacactgaac agatacagga 20

〈210〉 1535
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1535
tgacactgaa cagatacagg 20

〈210〉 1536
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

[0392] 〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1536
ctgacactga acagatacag 20

〈210〉 1537
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1537
ggctgacact gaacagatac 20

〈210〉 1538
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1538
aggctgacac tgaacagata 20

〈210〉 1539
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1539
aaggctgaca ctgaacagat 20

〈210〉 1540
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1540
aaaggctgac actgaacaga 20

[0393]

〈210〉 1541
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1541
gaaaggctga cactgaacag 20

〈210〉 1542
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1542
tgaaaggctg acactgaaca 20

〈210〉 1543
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉

〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1543
aatgggattt aaaatgatgt 20

〈210〉 1544
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1544
aaatgggatt taaaatgatg 20

〈210〉 1545
〈211〉 20
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 合成寡核甘酸

〈400〉 1545
[0394] caaatgggat ttaaaatgat 20

〈210〉 1546
〈211〉 24
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 引物

〈400〉 1546
ttccaatgct tactggagaa gtga 24

〈210〉 1547
〈211〉 26
〈212〉 DNA
〈213〉 人工序列

〈220〉
〈223〉 引物

〈400〉 1547
ggaacactgt gtgatttcat agatga 26

〈210〉 1548
〈211〉 17

<212> DNA
<213> 人工序列

[0395] <220>
<223> 探针

<400> 1548
tcctgtaatg gaactgc 17