(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) **Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)**
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11) **1-0035185**

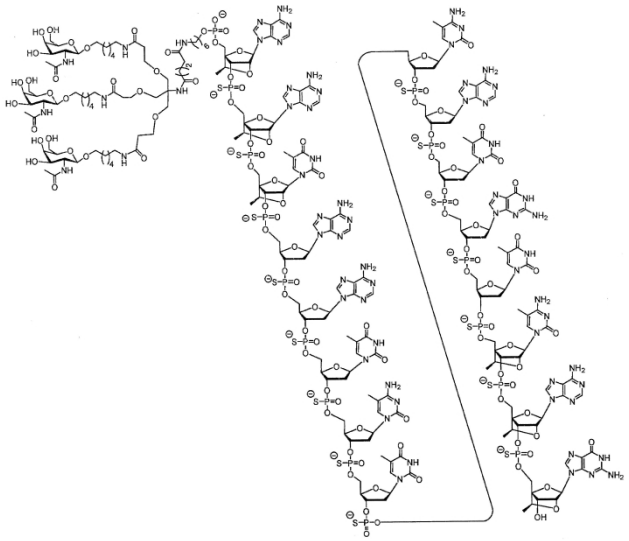
(51)[2006.01] **C07H 21/02**; A61K 31/712; A61K 31/7125; C07H 21/04; A61P 3/06; A61K 31/7115; A61K 9/00

(13) **B**

(21) 1-2019-05897
(22) 23/03/2018
(86) PCT/US2018/023936 23/03/2018
(87) WO 2018/175839 27/09/2018
(30) 62/476,051 24/03/2017 US
(45) 25/04/2023 421
(43) 25/03/2021 396
(73) IONIS PHARMACEUTICALS, INC. (US)
2855 Gazelle Court, Carlsbad, CA 92010, United States of America
(72) SWAYZE, Eric, E. (US); FREIER, Susan, M. (US); BUI, Huynh-Hoa (US).
(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) HỢP CHẤT ĐIỀU HÒA BIỂU HIỆN PCSK9 VÀ CHẾ PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức sau hoặc muối dược dụng của nó và chế phẩm chứa hợp chất này. Sáng chế cũng đề xuất hợp chất hoặc muối dược dụng của nó, chứa oligonucleotit được cải biến và nhóm tiếp hợp, trong đó oligonucleotit được cải biến có chiều dài 16 nucleosit được liên kết và có trình tự nucleobazơ bao gồm trình tự nucleobazơ SEQ ID NO.1016, trong đó oligonucleotit được cải biến có đoạn cách quãng bao gồm mười deoxynucleosit được liên kết; đoạn cánh 5’ bao gồm ba nucleosit được liên kết; và đoạn cánh 3’ bao gồm ba nucleosit được liên kết; trong đó đoạn cách quãng được bố trí ở giữa đoạn cánh 5’ và đoạn cánh 3’, trong đó mỗi nucleosit của mỗi đoạn cánh chứa đường cEt; trong đó mỗi liên kết giữa các nucleosit là liên kết phosphorothioat; trong đó mỗi xytosin là 5-metylxytosin; cũng như chế phẩm chứa hợp chất này.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề xuất phương pháp, hợp chất, và chế phẩm hữu dụng để ức chế biểu hiện proprotein convertaza subtilisin/kexin typ 9 (PCSK9), và trong các trường hợp nhất định, làm giảm hàm lượng của protein PCSK9 trong tế bào hoặc động vật, có thể hữu dụng để điều trị, phòng ngừa, hoặc cải thiện bệnh liên quan đến PCSK9.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Proprotein convertaza subtilisin/kexin typ 9 (PCSK9) là enzym có vai trò quan trọng trong sự chuyển hóa lipoprotein. Các đột biến tăng chức năng hiếm gặp ở PCSK9 dẫn đến hàm lượng LDL-C cao và trong khi đó các biến thể mất chức năng dẫn đến hàm lượng LDL-C thấp và tỷ lệ mắc bệnh tim mạch vành giảm đi (Zhao et al., Am. J. Hum. Genet. 2006, 79: 514-523; Horton et al., J. Lipid Res. 2009, 50: Suppl: S172-S177). Do đó, PCSK9 là đích có giá trị cho liệu pháp hạ LDL-choleserol (Hooper et al., Expert Opin. Biol. Ther. 2013, 13: 429-435).

Các kháng thể để phong bế PCSK9, Alirocumab và Evolocumab, được chứng minh là làm giảm hàm lượng PCSK9 tuần hoàn và hạ thấp hàm lượng LDL-cholesterol nhưng có thời gian tác động ngắn, đòi hỏi phải tiêm dưới da thường xuyên (Zhang et al., BMC Med. 2015, 13: 123; Navarese et al., Ann. Intern. Med. 2015, 163: 40-51).

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

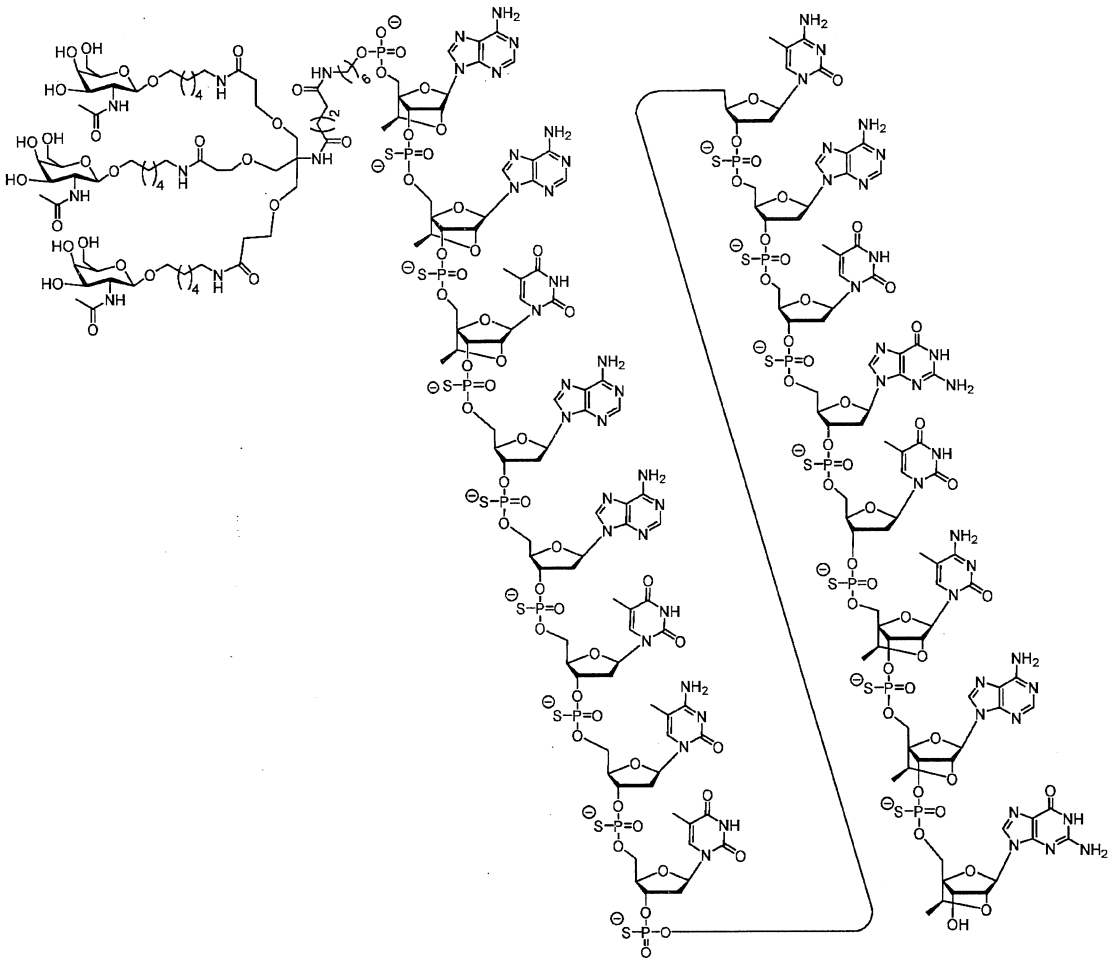
Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất, phương pháp, và dược phẩm cho việc điều trị bệnh được cải thiện ví dụ bệnh tim mạch, rối loạn mỡ máu, rối loạn mỡ máu kiểu hỗn hợp, và chứng tăng cholesterol huyết.

Sáng chế đề xuất hợp chất và phương pháp để làm giảm hàm lượng hoặc hoạt tính của ARN thông tin mã hóa PCSK9, và theo các phương án nhất định làm giảm hàm lượng protein PCSK9 trong tế bào hoặc động vật. Theo các phương án nhất định, động vật này mắc bệnh tim mạch. Theo các phương án nhất định, bệnh là rối loạn mỡ máu. Theo các phương án nhất định, bệnh là rối loạn mỡ máu kiểu hỗn hợp. Theo các phương án nhất

định, bệnh là chứng tăng cholesterol huyết. Các hợp chất nhất định theo sáng chế được định hướng vào hợp chất và chế phẩm mà làm giảm LDL-cholesterol ở động vật.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến hợp chất và chế phẩm hiệu nghiệm và dung nạp được hữu dụng để ức chế biểu hiện PCSK9, có thể hữu dụng để điều trị, phòng ngừa, cải thiện, hoặc làm chậm sự tiến triển của bệnh tim mạch. Các phương án nhất định theo sáng chế nhắm đến hợp chất và chế phẩm mà hiệu nghiệm hơn hoặc có giá trị trị liệu lớn hơn so với các hợp chất được bộc lộ công khai.

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức sau (SEQ ID NO.1016):



hoặc muối dược dụng của nó; cũng như chế phẩm chứa hợp chất này.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất hoặc muối dược dụng của nó, chứa oligonucleotit được cải biến và nhóm tiếp hợp, trong đó oligonucleotit được cải biến có chiều dài 16 nucleosit được liên kết và có trình tự nucleobazơ bao gồm trình tự nucleobazơ SEQ ID NO.1016, trong đó oligonucleotit được cải biến có

đoạn cách quãng bao gồm mười deoxynucleosit được liên kết;

đoạn cánh 5’ bao gồm ba nucleosit được liên kết; và

đoạn cánh 3’ bao gồm ba nucleosit được liên kết;

trong đó đoạn cách quãng được bố trí ở giữa đoạn cánh 5’ và đoạn cánh 3’, trong đó mỗi nucleosit của mỗi đoạn cánh chứa đường cEt; trong đó mỗi liên kết giữa các nucleosit là liên kết phosphorothioat; trong đó mỗi xytosin là 5-metylxytosin; cũng như chế phẩm chứa hợp chất này.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất bao gồm oligonucleotit được cải biến, trong đó oligonucleotit được cải biến có chiều dài 16 nucleosit được liên kết và bao gồm trình tự SEQ ID NO.1016, trong đó oligonucleotit được cải biến bao gồm

đoạn cách quãng bao gồm mười deoxynucleosit được liên kết;

đoạn cánh 5’ bao gồm ba nucleosit được liên kết; và

đoạn cánh 3’ bao gồm ba nucleosit được liên kết;

trong đó đoạn cách quãng được bố trí ở giữa đoạn cánh 5’ và đoạn cánh 3’, trong đó mỗi nucleosit của mỗi đoạn cánh chứa đường cEt; trong đó mỗi liên kết giữa các nucleosit là liên kết phosphorothioat; và trong đó mỗi xytosin là 5-metylxytosin.

Mô tả chi tiết sáng chế

Cần hiểu rằng cả phần bản chất kỹ thuật trên đây và phần mô tả chi tiết dưới đây chỉ để làm ví dụ và giải thích và không làm giới hạn các phương án, như được yêu cầu bảo hộ. Trong bản mô tả này, việc sử dụng danh từ số ít bao gồm cả nghĩa số nhiều trừ khi có chỉ dẫn cụ thể khác. Như được sử dụng trong bản mô tả này, việc sử dụng “hoặc” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ “và/hoặc” trừ khi có chỉ dẫn khác. Ngoài ra, việc sử dụng thuật ngữ “sự bao gồm”, cũng như các dạng khác, ví dụ “bao gồm” và “được bao gồm”, không làm giới hạn sáng chế.

Các đề mục được sử dụng trong bản mô tả này chỉ nhằm mục đích tổ chức và không được hiểu là làm giới hạn đối tượng được mô tả. Tất cả các tài liệu, hoặc các phần của tài liệu, được viện dẫn trong đơn này, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bằng sáng chế, đơn sáng chế, bài báo, sách, luận án, và báo cáo trình tự tham chiếu GenBank và NCBI được

kết hợp rõ ràng ở đây chỉ để tham khảo đến các phần của tài liệu được thảo luận trong bản mô tả này, cũng như là toàn bộ nội dung của chúng.

Cần hiểu rằng trình tự nêu trong mỗi SEQ ID NO. trong các ví dụ chứa trong bản mô tả này độc lập với sự cải biến bất kỳ đối với gốc đường, liên kết giữa các nucleosit, hoặc nucleobazơ. Như vậy, hợp chất xác định bởi SEQ ID NO. có thể chứa, một cách độc lập, một hoặc nhiều cải biến đối với gốc đường, liên kết giữa các nucleosit, hoặc nucleobazơ. Các hợp chất được mô tả bởi mã số ISIS chỉ ra sự kết hợp của trình tự nucleobazơ, sự cải biến hóa học, và cấu trúc.

Định nghĩa

Trừ khi có chỉ dẫn khác, các thuật ngữ sau đây có nghĩa sau đây:

Thuật ngữ "2'-deoxynucleosit" được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nucleosit chứa gốc đường 2'-H(H) furanosyl, như được tìm thấy ở axit đeoxyribonucleic (ADN) có trong tự nhiên. Theo các phương án nhất định, 2'-deoxynucleosit có thể chứa nucleobazơ cải biến hoặc có thể chứa nucleobazơ ARN (uraxin).

Thuật ngữ "2'-O-metoxyetyl" (còn gọi là 2'-MOE và 2'-O$(CH_2)_2$-OCH_3) được sử dụng trong bản mô tả để chỉ sự cải biến O-metoxy-etyl ở vị trí 2' của vòng furanosyl. Đường được cải biến 2'-O-metoxyetyl là đường cải biến.

Thuật ngữ "nucleosit 2'-MOE" (còn gọi là nucleosit 2'-O-metoxyetyl) có nghĩa là nucleosit chứa gốc đường được cải biến 2'-MOE.

Thuật ngữ "nucleosit được thế 2'" hoặc "nucleosit được cải biến 2" được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nucleosit chứa gốc đường được thế 2' hoặc được cải biến 2'. Như sử dụng trong bản mô tả này, "được thế 2'" hoặc "được cải biến 2" khi đề cập đến gốc đường có nghĩa là gốc đường chứa ít nhất là một nhóm thế 2' không phải là H hoặc OH.

Thuật ngữ "vị trí đích 3'" được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nucleotit của axit nucleic đích mà bổ sung với nucleotit ở gần đầu 3' nhất của hợp chất cụ thể.

Thuật ngữ "vị trí đích 5'" được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nucleotit của axit nucleic đích mà bổ sung với nucleotit ở gần đầu 5' nhất của hợp chất cụ thể.

Thuật ngữ "5-metylxytosin" được sử dụng trong bản mô tả để chỉ xytosin có nhóm metyl gắn vào vị trí 5.

Thuật ngữ "khoảng" được sử dụng trong bản mô tả để chỉ trong khoảng ±10% của giá trị. Ví dụ, nếu nói rằng, "hợp chất ảnh hưởng đến khoảng 70% sự ức chế của PCSK9", điều này ngụ ý rằng hàm lượng PCSK9 bị ức chế trong khoảng từ 60% đến 80%.

Thuật ngữ "việc sử dụng" hoặc "sử dụng" được sử dụng trong bản mô tả để chỉ con đường để đưa hợp chất hoặc chế phẩm theo sáng chế vào cá thể để thực hiện chức năng dự kiến của nó. Ví dụ về đường sử dụng có thể được sử dụng bao gồm, nhưng không giới hạn ở việc sử dụng ngoài đường tiêu hóa, ví dụ tiêm hoặc truyền dưới da, trong tĩnh mạch, hoặc trong cơ.

Thuật ngữ "sự cải thiện" được sử dụng trong bản mô tả để chỉ việc làm cho tốt hơn hoặc việc làm giảm đi của ít nhất là một chất chỉ thị, dấu hiệu, hoặc triệu chứng của bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng bệnh có liên quan. Theo các phương án nhất định, sự cải thiện bao gồm sự làm trễ hoặc làm chậm tiến triển hoặc mức độ nghiêm trọng của một hoặc nhiều chất chỉ thị của tình trạng bệnh hoặc bệnh. Sự tiến triển hoặc mức độ nghiêm trọng của chất chỉ thị có thể được xác định bằng số đo khách quan hoặc chủ quan, mà đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

Thuật ngữ "động vật" được sử dụng trong bản mô tả để chỉ người hoặc động vật không phải là người, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, chuột nhắt, chuột cống, thỏ, chó, mèo, lợn, và động vật linh trưởng không phải là người, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, khỉ và tinh tinh.

Thuật ngữ "hoạt tính đối nghĩa" được sử dụng trong bản mô tả để chỉ sự thay đổi có thể phát hiện được và/hoặc có thể đo được bất kỳ được cho là do sự lai hóa của hợp chất đối nghĩa với axit nucleic đích của nó. Theo các phương án nhất định, hoạt tính đối nghĩa là sự giảm về hàm lượng hoặc biểu hiện của axit nucleic đích hoặc protein được mã hóa bởi axit nucleic đích này so với hàm lượng axit nucleic đích hoặc hàm lượng protein đích khi không có hợp chất đối nghĩa đối với đích.

Thuật ngữ "hợp chất đối nghĩa" được sử dụng trong bản mô tả để chỉ hợp chất chứa oligonucleotit và tùy ý một hoặc nhiều dấu hiệu bổ sung, ví dụ nhóm tiếp hợp hoặc nhóm đầu tận cùng. Ví dụ về hợp chất đối nghĩa bao gồm hợp chất mạch đơn và mạch kép, ví dụ, oligonucleotit, ribozym, siARN, shARN, ssARN, và hợp chất dựa trên sự chiếm giữ.

Thuật ngữ "sự ức chế đối nghĩa" được sử dụng trong bản mô tả để chỉ sự giảm đi của hàm lượng axit nucleic đích trong sự có mặt của hợp chất đối nghĩa bổ sung với axit nucleic đích so với hàm lượng axit nucleic đích khi không có mặt hợp chất đối nghĩa.

Thuật ngữ "cơ chế đối nghĩa" là tất cả các cơ chế bao gồm sự lai hóa của hợp chất với axit nucleic đích, trong đó kết quả hoặc tác dụng của sự lai hóa là sự thoái hóa đích hoặc sự chiếm giữ đích bởi sự dừng đồng thời của bộ máy tế bào bao gồm, ví dụ, sự phiên mã hoặc sự ghép nối.

Thuật ngữ "oligonucleotit đối nghĩa" được sử dụng trong bản mô tả để chỉ oligonucleotit có trình tự nucleobazơ mà bổ sung với axit nucleic đích hoặc vùng hoặc đoạn của chúng. Theo các phương án nhất định, oligonucleotit đối nghĩa có thể lai hóa đặc hiệu với axit nucleic đích hoặc vùng hoặc đoạn của chúng.

Thuật ngữ "nucleosit hai vòng" hoặc "bNA" được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nucleosit chứa gốc đường hai vòng. "Đường hai vòng" hoặc "gốc đường hai vòng" được sử dụng trong bản mô tả để chỉ gốc đường cải biến chứa hai vòng, trong đó vòng thứ hai được tạo thành thông qua cầu mà nối hai trong số các nguyên tử ở vòng thứ nhất bằng cách đó tạo thành cấu trúc hai vòng. Theo các phương án nhất định, vòng thứ nhất của gốc đường hai vòng là gốc furanosyl. Theo các phương án nhất định, gốc đường hai vòng không chứa gốc furanosyl.

Thuật ngữ "nhóm phân nhánh" được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm của các nguyên tử có ít nhất là 3 vị trí mà có khả năng tạo thành liên kết cộng hóa trị với ít nhất là 3 nhóm. Theo các phương án nhất định, nhóm phân nhánh cung cấp một số lượng các vị trí phản ứng để nối phối tử ràng buộc vào oligonucleotit thông qua cầu nối tiếp hợp và/hoặc gốc có thể phân cắt.

Thuật ngữ "gốc hướng đích tế bào" được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm tiếp hợp hoặc phần của nhóm tiếp hợp mà có khả năng liên kết với kiểu tế bào cụ thể hoặc các kiểu tế bào cụ thể.

Thuật ngữ "cEt" hay "etyl ràng buộc" được sử dụng trong bản mô tả để chỉ gốc đường furanosyl hai vòng chứa cầu nối cacbon 4' và cacbon 2', trong đó cầu này có công thức: 4'-$CH(CH_3)$-O-2'.

Thuật ngữ "nucleosit cEt" được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nucleosit chứa gốc đường được cải biến cEt.

Thuật ngữ "sự cải biến hóa học" trong hợp chất mô tả sự thế hoặc sự thay đổi thông qua phản ứng hóa học, của đơn vị bất kỳ trong hợp chất so với trình trạng ban đầu của đơn vị đó. "nucleosit đã cải biến" được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nucleosit có, một cách độc lập, gốc đường được cải biến và/hoặc nucleobazơ được cải biến. "oligonucleotit được cải biến" được sử dụng trong bản mô tả để chỉ oligonucleotit chứa ít nhất là một liên kết giữa các nucleosit được cải biến, đường cải biến, và/hoặc nucleobazơ được cải biến.

Thuật ngữ "vùng khác biệt về mặt hóa học" được sử dụng trong bản mô tả để chỉ vùng của hợp chất mà khác biệt về mặt hóa học theo cách nào đó so với vùng khác của cùng hợp chất. Ví dụ, vùng có nucleotit 2'-O-metoxyetyl khác biệt về mặt hóa học với vùng có nucleotit không có sự cải biến 2'-O-metoxyetyl.

Thuật ngữ "hợp chất đối nghĩa thể khảm" được sử dụng trong bản mô tả để chỉ hợp chất đối nghĩa mà có ít nhất là 2 vùng khác biệt về mặt hóa học, mỗi vị trí có một số lượng các tiểu đơn vị.

Thuật ngữ "liên kết có thể phân cắt" được sử dụng trong bản mô tả để chỉ liên kết hóa học bất kỳ có khả năng được tách ra. Theo các phương án nhất định, liên kết có thể phân cắt được chọn trong số: amit, polyamit, este, ete, một hoặc cả hai este của phosphođieste, photphat este, carbamat, đi-sulfua, hoặc peptit.

Thuật ngữ "gốc phân cắt được" được sử dụng trong bản mô tả để chỉ liên kết hoặc nhóm của các nguyên tử mà bị phân cắt trong các điều kiện sinh lý, ví dụ, bên trong tế bào, động vật, hoặc người.

Thuật ngữ "bổ sung" khi đề cập đến oligonucleotit có nghĩa là trình tự nucleobazơ của oligonucleotit này hoặc một hoặc nhiều vùng của chúng bắt cặp với trình tự nucleobazơ của oligonucleotit khác hoặc axit nucleic hoặc một hoặc nhiều vùng của chúng khi hai trình tự nucleobazơ này được sắp xếp thẳng hàng theo chiều ngược nhau. Sự bắt cặp nucleobazơ hoặc các nucleobazơ bổ sung, như được mô tả trong bản mô tả này, giới hạn ở các cặp sau đây: ađenin (A) và tymin (T), ađenin (A) và uraxin (U), xytosin (C) và guanin (G), và 5-metyl xytosin (^{m}C) và guanin (G) trừ khi có chỉ dẫn khác. Các oligonucleotit và/hoặc axit nucleic bổ sung không cần phải có sự bổ sung nucleobazơ ở mỗi nucleosit và có thể bao

gồm một hoặc nhiều sự bắt cặp sai lệch nucleobazơ. Ngược lại, "bổ sung hoàn toàn" hoặc "bổ sung 100%" khi đề cập đến oligonucleotit có nghĩa là mà oligonucleotit này có sự bắt cặp nucleobazơ ở mỗi nucleosit mà không có bất kỳ sự bắt cặp sai lệch nucleobazơ nào.

Thuật ngữ "nhóm tiếp hợp" được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm của các nguyên tử mà được gắn vào oligonucleotit. Nhóm tiếp hợp bao gồm gốc tiếp hợp và cầu nối tiếp hợp mà gắn gốc tiếp hợp với oligonucleotit.

Thuật ngữ "cầu nối tiếp hợp" được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm của các nguyên tử chứa ít nhất là một liên kết nối gốc tiếp hợp với oligonucleotit.

Thuật ngữ "gốc tiếp hợp" được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm của các nguyên tử mà được gắn với oligonucleotit thông qua cầu nối tiếp hợp.

Thuật ngữ "liền kề" trong ngữ cảnh của oligonucleotit được sử dụng trong bản mô tả để chỉ các nucleosit, các nucleobazơ, các gốc đường, hoặc các liên kết giữa các nucleosit mà ngay sát nhau. Ví dụ, "các nucleobazơ liền kề" được sử dụng trong bản mô tả để chỉ các nucleobazơ ngay sát nhau trong trình tự.

Thuật ngữ "thiết kế" hoặc "được thiết kế để" được sử dụng trong bản mô tả để chỉ quy trình thiết kế hợp chất mà lai hóa đặc hiệu với phân tử axit nucleic được chọn.

Thuật ngữ "được cải biến khác biệt" được sử dụng trong bản mô tả để chỉ sự cải biến hóa học hoặc phần tử thế hóa học mà khác biệt với nhau, bao gồm sự không có mặt của sự cải biến. Do đó, ví dụ, nucleosit MOE và nucleosit ADN chưa cải biến "được cải biến khác biệt," ngay cả khi nucleosit ADN chưa được cải biến. Tương tự, ADN và ARN "được cải biến khác biệt," ngay cả khi cả hai đều là nucleosit chưa cải biến có trong tự nhiên. Các nucleosit mà giống nhau nhưng chứa các nucleobazơ khác nhau không được cải biến khác biệt. Ví dụ, nucleosit chứa đường cải biến 2'-OMe và nucleobazơ ađenin chưa cải biến và nucleosit chứa đường cải biến 2'-OMe và nucleobazơ tymin chưa cải biến không được cải biến khác biệt.

Thuật ngữ "hợp chất đối nghĩa mạch kép" được sử dụng trong bản mô tả để chỉ hợp chất đối nghĩa chứa hai hợp chất dạng oligome mà bổ sung với nhau và tạo thành bộ đôi, và trong đó một trong hai hợp chất dạng oligome này chứa oligonucleotit.

Thuật ngữ "lượng hữu hiệu" được sử dụng trong bản mô tả để chỉ hàm lượng của hợp chất đủ để đem lại hiệu quả sinh lý mong muốn ở cá thể cần hợp chất này. Lượng hữu hiệu có thể thay đổi giữa các cá thể tùy thuộc vào sức khỏe và tình trạng cơ thể của cá thể cần điều trị, nhóm phân loại của các cá thể cần điều trị, chế phẩm của chế phẩm, đánh giá tình trạng y tế của cá thể, và các yếu tố liên quan khác.

Thuật ngữ "tính hiệu quả" được sử dụng trong bản mô tả để chỉ khả năng để tạo ra tác dụng mong muốn.

Thuật ngữ "sự biểu hiện" bao gồm tất cả các chức năng mà bằng cách đó thông tin được mã hóa của gen được chuyển đổi thành cấu trúc có mặt và hoạt động trong tế bào. Các cấu trúc này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, sản phẩm của sự phiên mã và sự dịch mã.

Thuật ngữ "gapme" được sử dụng trong bản mô tả để chỉ oligonucleotit cải biến chứa vùng bên trong có một số lượng các nucleosit hỗ trợ cho sự phân cắt ARNaza H nằm ở giữa các vùng bên ngoài có một hoặc nhiều nucleosit, trong đó các nucleosit chứa vùng bên trong khác biệt về mặt hóa học với nucleosit hoặc các nucleosit chứa các vùng bên ngoài. Vùng bên trong có thể được đề cập là "cách quãng" và các vùng bên ngoài có thể được đề cập là "cánh."

Thuật ngữ "sự lai hóa" được sử dụng trong bản mô tả để chỉ sự ủ để gắn với nhau của các oligonucleotit và/hoặc các axit nucleic. Mặc dù không giới hạn ở cơ chế cụ thể, cơ chế thông thường nhất của sự lai hóa bao gồm liên kết hyđro, có thể là liên kết hyđro Watson-Crick, Hoogsteen hoặc Hoogsteen nghịch đảo, giữa các nucleobazơ bổ sung. Theo các phương án nhất định, các phân tử axit nucleic bổ sung bao gồm, nhưng không giới hạn ở, hợp chất đối nghĩa và đích axit nucleic. Theo các phương án nhất định, các phân tử axit nucleic bổ sung bao gồm, nhưng không giới hạn ở, oligonucleotit và đích axit nucleic.

Thuật ngữ "ngay sát nhau" được sử dụng trong bản mô tả để chỉ không có các thành phần xen kẽ giữa các thành phần ngay sát nhau thuộc cùng một loại (ví dụ không có nucleobazơ xen kẽ giữa các nucleobazơ ngay sát nhau).

Thuật ngữ "cá thể" được sử dụng trong bản mô tả để chỉ người hoặc động vật không phải là người được chọn để điều trị hoặc trị liệu.

Thuật ngữ "ức chế biểu hiện hoặc hoạt tính" được sử dụng trong bản mô tả để chỉ sự giảm đi hoặc sự phong bế của sự biểu hiện hoặc hoạt tính tương quan với sự biểu hiện của hoạt tính ở mẫu không được điều trị hoặc đối chứng và không nhất thiết chỉ ra sự triệt tiêu hoàn toàn của sự biểu hiện hoặc hoạt tính.

Thuật ngữ "liên kết giữa các nucleosit" được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm hoặc liên kết mà tạo thành liên kết cộng hóa trị giữa các nucleosit liền kề trong oligonucleotit. "Liên kết giữa các nucleosit được cải biến" được sử dụng trong bản mô tả để chỉ liên kết bất kỳ giữa các nucleosit không phải là liên kết giữa các nucleosit photphat, có trong tự nhiên. Liên kết không phải là photphat được đề cập đến trong bản mô tả này là liên kết giữa các nucleosit được cải biến.

Thuật ngữ "oligonucleotit được kéo dài" là các oligonucleotit mà có một hoặc nhiều nucleosit thêm vào tương quan với oligonucleotit bộc lộ trong bản mô tả này, ví dụ oligonucleotit ban đầu.

Thuật ngữ "các nucleosit được liên kết" được sử dụng trong bản mô tả để chỉ các nucleosit liền kề được liên kết với nhau bằng liên kết giữa các nucleosit.

Thuật ngữ "nucleosit-cầu nối" được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nucleosit mà nối oligonucleotit với gốc tiếp hợp. Nucleosit-cầu nối nằm trong cầu nối tiếp hợp của hợp chất. Các nucleosit cầu nối không được coi là một phần của phần oligonucleotit của hợp chất ngay cả khi chúng liền kề với oligonucleotit.

Thuật ngữ "bắt cặp sai lệch" hoặc "không bổ sung" được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nucleobazơ của oligonucleotit thứ nhất mà không bổ sung với nucleobazơ tương ứng của oligonucleotit thứ hai hoặc axit nucleic đích khi các oligonucleotit thứ nhất và thứ hai được sắp xếp thẳng hàng. Ví dụ, nucleobazơ bao gồm nhưng không giới hạn ở nucleobazơ vạn năng, inosin, và hypoxanthin, có khả năng lai hóa với ít nhất là một nucleobazơ nhưng vẫn bắt cặp sai lệch hoặc không bổ sung đối với nucleobazơ mà nó lai hóa với. Một ví dụ khác là, "nucleobazơ của oligonucleotit thứ nhất mà không có khả năng lai hóa với nucleobazơ tương ứng của oligonucleotit thứ hai hoặc axit nucleic đích khi các oligonucleotit thứ nhất và thứ hai được sắp xếp thẳng hàng là sự bắt cặp sai lệch hoặc nucleobazơ không bổ sung.

Thuật ngữ "điều hòa" được sử dụng trong bản mô tả để chỉ việc làm thay đổi hoặc điều chỉnh đặc điểm trong tế bào, mô, cơ quan hoặc sinh vật. Ví dụ, điều hòa ARN PCSK9 có thể có nghĩa là làm tăng hoặc giảm hàm lượng của ARN PCSK9 và/hoặc protein PCSK9 trong tế bào, mô, cơ quan hoặc sinh vật. "hợp chất điều hòa" gây ra sự thay đổi ở tế bào, mô, cơ quan hoặc sinh vật. Ví dụ, hợp chất PCSK9 có thể là hợp chất điều hòa mà làm giảm hàm lượng của ARN PCSK9 và/hoặc protein PCSK9 trong tế bào, mô, cơ quan hoặc sinh vật.

Thuật ngữ "MOE" được sử dụng trong bản mô tả để chỉ metoxyetyl.

Thuật ngữ "monome" được sử dụng trong bản mô tả để chỉ đơn vị đơn lẻ của oligome. Monome bao gồm, nhưng không giới hạn ở, nucleosit và nucleotit.

Thuật ngữ "cấu trúc" được sử dụng trong bản mô tả để chỉ kiểu mẫu của gốc đường chưa cải biến và/hoặc đã cải biến, nucleobazơ, và/hoặc liên kết giữa các nucleosit, trong oligonucleotit .

Thuật ngữ "tự nhiên" hoặc "có trong tự nhiên" được sử dụng trong bản mô tả để chỉ được tìm thấy trong tự nhiên.

Thuật ngữ "đường cải biến không có hai vòng" hoặc "gốc đường được cải biến không có hai vòng" được sử dụng trong bản mô tả để chỉ gốc đường được cải biến mà chứa sự cải biến, ví dụ phần tử thế, mà không tạo thành cầu giữa hai các nguyên tử của đường để tạo thành vòng thứ hai.

Thuật ngữ "axit nucleic" được sử dụng trong bản mô tả để chỉ phân tử tạo thành từ các nucleotit dạng monome. Axit nucleic bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các riboaxit nucleic (ARN), các axit đeoxyribonucleic (ADN), các axit nucleic mạch đơn, và các axit nucleic mạch kép.

Thuật ngữ "nucleobazơ" được sử dụng trong bản mô tả để chỉ gốc dị vòng có khả năng bắt cặp với bazơ của axit nucleic khác. Như sử dụng trong bản mô tả này "nucleobazơ có trong tự nhiên" là ađenin (A), tymin (T), xytosin (C), uraxin (U), và guanin (G). "nucleobazơ được cải biến" là nucleobazơ có trong tự nhiên mà được cải biến hóa học. "bazơ vạn năng" hoặc "nucleobazơ vạn năng" là nucleobazơ không phải là nucleobazơ có trong tự nhiên và nucleobazơ được cải biến, và có khả năng bắt cặp với nucleobazơ bất kỳ.

Thuật ngữ "trình tự nucleobazơ" được sử dụng trong bản mô tả để chỉ thứ tự của các nucleobazơ liền kề trong axit nucleic hoặc oligonucleotit độc lập với đường hoặc liên kết giữa các nucleosit bất kỳ.

Thuật ngữ "nucleosit" được sử dụng trong bản mô tả để chỉ hợp chất chứa nucleobazơ và gốc đường. Mỗi nucleobazơ và gốc đường độc lập là không được cải biến hoặc được cải biến. "nucleosit đã cải biến" được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nucleosit chứa nucleobazơ được cải biến và/hoặc gốc đường được cải biến. Các nucleosit cải biến bao gồm các nucleosit không bazơ, mà thiếu nucleobazơ.

Thuật ngữ "hợp chất dạng oligome" được sử dụng trong bản mô tả để chỉ hợp chất chứa oligonucleotit đơn lẻ và tùy ý một hoặc nhiều đặc điểm bổ sung, ví dụ nhóm tiếp hợp hoặc nhóm đầu tận cùng.

Thuật ngữ "oligonucleotit" được sử dụng trong bản mô tả để chỉ polyme của các nucleosit được liên kết mỗi trong số chúng có thể được cải biến hoặc không được cải biến, độc lập với nhau. Trừ khi có chỉ dẫn khác, các oligonucleotit bao gồm 8-80 nucleosit được liên kết. "oligonucleotit được cải biến" được sử dụng trong bản mô tả để chỉ oligonucleotit, trong đó ít nhất là một đường, nucleobazơ, hoặc liên kết giữa các nucleosit được cải biến. "oligonucleotit chưa được cải biến" được sử dụng trong bản mô tả để chỉ oligonucleotit mà không chứa bất kỳ sự cải biến đường, nucleobazơ, hoặc giữa các nucleosit nào.

Thuật ngữ "oligonucleotit ban đầu" được sử dụng trong bản mô tả để chỉ oligonucleotit mà trình tự của nó được sử dụng làm cơ sở thiết kế đối với nhiều oligonucleotit khác có trình tự tương tự nhưng có chiều dài, cấu trúc, và/hoặc dạng hóa học khác. Oligonucleotit mới được thiết kế có thể có trình tự giống hoặc gối so với oligonucleotit ban đầu.

Thuật ngữ "sử dụng ngoài đường tiêu hóa" được sử dụng trong bản mô tả để chỉ việc sử dụng thông qua tiêm hoặc truyền. Sử dụng ngoài đường tiêu hóa bao gồm sử dụng dưới da, tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp, tiêm động mạch, tiêm màng bụng, hoặc tiêm vào nội sọ, ví dụ tiêm vào nội tủy mạc hoặc tiêm vào não thất.

Thuật ngữ "chất mang hoặc chất pha loãng dược dụng" được sử dụng trong bản mô tả để chỉ chất bất kỳ thích hợp để sử dụng trong việc sử dụng cho cá thể. Ví dụ, chất mang dược dụng có thể là dung dịch trong nước tiệt trùng, ví dụ PBS hoặc nước để tiêm.

Thuật ngữ "muối dược dụng" được sử dụng trong bản mô tả để chỉ muối chấp nhận được về mặt sinh lý và dược dụng của hợp chất, ví dụ hợp chất dạng oligome hoặc oligonucleotit, tức là, muối mà giữ lại hoạt tính sinh học mong muốn của hợp chất bố mẹ và không mang lại tác dụng gây độc không mong muốn cho nó.

Thuật ngữ "dược chất" được sử dụng trong bản mô tả để chỉ hợp chất mà mang lại lợi ích trị liệu khi sử dụng cho cá thể.

Thuật ngữ "dược phẩm" được sử dụng trong bản mô tả để chỉ hỗn hợp của các chất thích hợp để sử dụng cho cá thể. Ví dụ, dược phẩm có thể chứa một hoặc nhiều hợp chất hoặc muối của chúng và dung dịch trong nước tiệt trùng.

Thuật ngữ "liên kết phosphorothioat" được sử dụng trong bản mô tả để chỉ liên kết photphat đã cải biến trong đó một trong số các nguyên tử oxy không tạo cầu nối được thay thế bằng nguyên tử lưu huỳnh. Liên kết giữa các nucleosit phosphorothioat là liên kết giữa các nucleosit được cải biến.

Thuật ngữ "gốc photpho" được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm của các nguyên tử chứa nguyên tử photpho. Theo các phương án nhất định, gốc photpho chứa mono-, đi-, hoặc tri-photphat, hoặc phosphorothioat.

Thuật ngữ "phần" được sử dụng trong bản mô tả để chỉ số lượng xác định của các nucleobazơ liền kề (tức là, được liên kết) của axit nucleic. Theo các phương án nhất định, phần là số lượng xác định của các nucleobazơ liền kề của axit nucleic đích. Theo các phương án nhất định, phần là số lượng xác định của các nucleobazơ liền kề của hợp chất dạng oligome.

Thuật ngữ "phòng ngừa" được sử dụng trong bản mô tả để chỉ việc làm trễ hoặc chặn trước sự khởi phát, sự phát triển hoặc sự tiến triển của bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng bệnh trong khoảng thời gian từ hàng phút đến vô thời hạn.

Thuật ngữ "tiền dược chất" được sử dụng trong bản mô tả để chỉ hợp chất ở dạng bên ngoài cơ thể mà, khi sử dụng cho cá thể, được chuyển hóa thành dạng khác ở trong cơ thể hoặc tế bào của chúng. Theo các phương án nhất định, dạng được chuyển hóa là dạng có hoạt tính, hoặc có hoạt tính hơn, của hợp chất (ví dụ, thuốc). Thông thường việc biến đổi của tiền dược chất bên trong cơ thể được làm cho thuận lợi bằng tác động của (các) enzym

(ví dụ, enzym nội sinh hoặc enzym virut) hoặc (các) hóa chất có mặt trong tế bào hoặc mô, và/hoặc bởi điều kiện sinh lý.

Thuật ngữ "làm giảm" được sử dụng trong bản mô tả để chỉ đưa xuống mức độ, kích thước, lượng, hoặc số lượng nhỏ hơn.

Thuật ngữ "RefSeq No." là tổ hợp duy nhất của chữ cái và chữ số gán cho trình tự để chỉ ra trình tự này là cho sản phẩm phiên mã đích cụ thể (ví dụ, gen đích). Trình tự này và thông tin về gen đích (gọi chung là, hồ sơ gen) có thể được tìm thấy trong cơ sở dữ liệu trình tự di truyền. Cơ sở dữ liệu trình tự di truyền bao gồm cơ sở dữ liệu trình tự Tham Chiếu NCBI, GenBank, Kho Lưu Trữ Nucleotit Châu Âu (European Nucleotide Archive), và Ngân Hàng Dữ Liệu ADN Nhật Bản (ba cơ sở dữ liệu sau tạo thành Hợp Tác Cơ Sở Dữ Liệu Trình Tự Nucleotit Quốc Tế (International Nucleotide Sequence Database Collaboration) hay INSDC).

Thuật ngữ "vùng" được định nghĩa là phần của axit nucleic đích có ít nhất là một cấu trúc, chức năng, hoặc đặc điểm có thể nhận biết.

Thuật ngữ "hợp chất ARNi" được sử dụng trong bản mô tả để chỉ hợp chất đối nghĩa mà tác động, ít nhất là một phần, thông qua RISC hoặc Ago2, nhưng không thông qua ARNaza H, để điều hòa axit nucleic đích và/hoặc protein được mã hóa bởi axit nucleic đích này. Hợp chất ARNi bao gồm, nhưng không giới hạn ở siARN mạch kép, ARN mạch đơn (ssARN), và microARN, bao gồm chất giả microARN.

Thuật ngữ "đoạn" được định nghĩa là phần nhỏ hơn hoặc phần con của vùng ở trong axit nucleic.

Thuật ngữ "tác dụng phụ" được sử dụng trong bản mô tả để chỉ bệnh và/hoặc tình trạng bệnh sinh lý có thể quy cho việc điều trị mà không phải là tác dụng mong muốn. Theo các phương án nhất định, tác dụng phụ bao gồm phản ứng tại vị trí tiêm, bất thường thử nghiệm chức năng gan, bất thường chức năng thận, nhiễm độc gan, nhiễm độc thận, bất thường hệ thần kinh trung ương, bệnh lý cơ, và khó chịu. Ví dụ, hàm lượng aminotransferaza tăng lên trong huyết thanh có thể chỉ ra nhiễm độc gan hoặc sự bất thường chức năng gan. Ví dụ, bilirubin tăng lên có thể chỉ ra nhiễm độc gan hoặc sự bất thường chức năng gan.

Thuật ngữ "mạch đơn" khi đề cập đến hợp chất có nghĩa là hợp chất chỉ có một oligonucleotit. "Tự bổ sung" được sử dụng trong bản mô tả để chỉ oligonucleotit mà lai hóa ít nhất là một phần với bản thân nó. Hợp chất bao gồm một oligonucleotit, trong đó oligonucleotit của hợp chất tự bổ sung, là hợp chất mạch đơn. Hợp chất mạch đơn có thể có khả năng liên kết với hợp chất bổ sung để tạo thành bộ đôi.

Thuật ngữ "vị trí" được định nghĩa là vị trí nucleobazơ độc nhất ở trong axit nucleic đích.

Thuật ngữ "có thể lai hóa đặc hiệu" được sử dụng trong bản mô tả để chỉ oligonucleotit có mức độ bổ sung đủ giữa oligonucleotit và axit nucleic đích để gây ra tác dụng mong muốn, trong khi thể hiện tác dụng tối thiểu hoặc không có tác dụng trên axit nucleic không phải là đích. Theo các phương án nhất định, sự lai hóa đặc hiệu xảy ra trong điều kiện sinh lý.

Thuật ngữ "ức chế đặc hiệu" khi đề cập đến axit nucleic đích có nghĩa là làm giảm hoặc phong bế sự biểu hiện của axit nucleic đích trong khi thể hiện ít tác dụng hơn, tác dụng tối thiểu, hoặc không có tác dụng trên axit nucleic không phải là đích. Sự giảm đi không nhất thiết chỉ sự triệt tiêu hoàn toàn của sự biểu hiện của axit nucleic đích.

Thuật ngữ "thử nghiệm tế bào tiêu chuẩn" được sử dụng trong bản mô tả để chỉ (các) thử nghiệm được mô tả trong các ví dụ và các biến thể hợp lý của chúng.

Thuật ngữ "thí nghiệm *in vivo* tiêu chuẩn" được sử dụng trong bản mô tả để chỉ (các) quy trình được mô tả trong (các) Ví dụ và các biến thể hợp lý của chúng.

Thuật ngữ "gốc đường" được sử dụng trong bản mô tả để chỉ gốc đường không được cải biến hoặc gốc đường cải biến. "Gốc đường không được cải biến" hoặc "đường không được cải biến" được sử dụng trong bản mô tả để chỉ gốc 2'-OH(H) furanosyl, như phát hiện thấy trong ARN ("gốc đường ARN không được cải biến"), hoặc gốc 2'-H(H), như phát hiện thấy trong ADN ("gốc đường ADN không được cải biến"). Các gốc đường không được cải biến có một hyđro ở mỗi vị trí trong số các vị trí 1', 3', và 4', oxy ở vị trí 3', và hai hyđro ở vị trí 5'. "Gốc đường cải biến" hoặc "đường cải biến" được sử dụng trong bản mô tả để chỉ gốc đường furanosyl cải biến hoặc chất thay thế đường. "Gốc đường furanosyl cải biến" được sử dụng trong bản mô tả để chỉ đường furanosyl chứa phần tử thế không phải là hyđro thay cho ít nhất là một hyđro của gốc đường không được cải biến. Theo các phương

án nhất định, gốc đường furanosyl cải biến là gốc đường được thế 2'. Các gốc furanosyl cải biến này đường bao gồm đường hai vòng và đường không phải là hai vòng.

Thuật ngữ "chất thay thế đường" được sử dụng trong bản mô tả để chỉ gốc đường cải biến có gốc không phải là gốc furanosyl có thể liên kết nucleobazơ với nhóm khác, ví dụ liên kết giữa các nucleosit, nhóm tiếp hợp, hoặc nhóm đầu tận cùng ở oligonucleotit. Các nucleosit cải biến chứa các chất thay thế đường có thể được kết hợp vào một hoặc nhiều vị trí trong oligonucleotit và các oligonucleotit này có khả năng lai hóa với các hợp chất hoặc các axit nucleic bổ sung.

Thuật ngữ "PCSK9" được sử dụng trong bản mô tả để chỉ axit nucleic hoặc protein bất kỳ của PCSK9. "Axit nucleic PCSK9" được sử dụng trong bản mô tả để chỉ axit nucleic bất kỳ mã hóa cho PCSK9. Ví dụ, theo các phương án nhất định, axit nucleic PCSK9 bao gồm trình tự ADN mã hóa cho PCSK9, trình tự ARN được phiên mã từ ADN mã hóa cho PCSK9 (bao gồm ADN hệ gen chứa intron và exon) và trình tự mARN mã hóa cho PCSK9. "ARN thông tin mã hóa PCSK9" được sử dụng trong bản mô tả để chỉ mARN mã hóa cho protein PCSK9. Đích có thể được đề cập đến trong trường hợp cao hơn hoặc thấp hơn.

Thuật ngữ "chất ức chế đặc hiệu PCSK9" được sử dụng trong bản mô tả để chỉ tác nhân bất kỳ có khả năng ức chế đặc hiệu sự biểu hiện hoặc hoạt tính ARN PCSK9 và/hoặc protein PCSK9 ở cấp độ phân tử. Ví dụ, chất ức chế đặc hiệu PCSK9 bao gồm các axit nucleic (bao gồm hợp chất đối nghĩa), peptit, kháng thể, phân tử nhỏ, và các tác nhân khác có khả năng ức chế biểu hiện của ARN PCSK9 và/hoặc protein PCSK9.

Thuật ngữ "gen đích" được sử dụng trong bản mô tả để chỉ gen mã hóa cho đích.

Thuật ngữ "hướng đích" được sử dụng trong bản mô tả để chỉ sự lai hóa đặc hiệu của hợp chất với axit nucleic đích để gây ra tác dụng mong muốn.

Thuật ngữ "axit nucleic đích," "ARN đích," "sản phẩm phiên mã ARN đích" và "axit nucleic đích" đều có nghĩa là axit nucleic có khả năng được hướng đích bởi hợp chất được mô tả trong bản mô tả này.

Thuật ngữ "vùng đích" được sử dụng trong bản mô tả để chỉ phần của axit nucleic đích mà một hoặc nhiều hợp chất được hướng đích đó.

Thuật ngữ "đoạn đích" được sử dụng trong bản mô tả để chỉ trình tự của nucleotit của axit nucleic đích mà hợp chất được hướng đích đó. "vị trí đích 5'" được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nucleotit ở gần đầu 5' nhất của đoạn đích. "vị trí đích 3'" được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nucleotit ở gần đầu 3' nhất của đoạn đích.

Thuật ngữ "nhóm đầu tận cùng" được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm hóa học hoặc nhóm của các nguyên tử mà liên kết cộng hóa trị với đầu tận cùng của oligonucleotit.

Thuật ngữ "lượng hữu hiệu để điều trị" được sử dụng trong bản mô tả để chỉ lượng của hợp chất, dược chất, hoặc chế phẩm mà mang lại lợi ích trị liệu cho cá thể.

Thuật ngữ "điều trị" được sử dụng trong bản mô tả để chỉ việc sử dụng hợp chất hoặc dược phẩm cho động vật để gây ra sự thay đổi hoặc sự cải thiện của bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng bệnh ở động vật.

Các phương án nhất định

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất phương pháp, hợp chất và chế phẩm để ức chế biểu hiện PCSK9.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất hướng đích axit nucleic PCSK9. Theo các phương án nhất định, axit nucleic PCSK9 có trình tự nêu trong Mã Số Truy Cập RefSeq hoặc GENBANK NM_174936.3 và Mã Số Truy Cập GENBANK NC_000001.11 được cắt cụt từ nucleotit 55036001 đến 55068000 (được kết hợp để tham khảo, lần lượt được bộc lộ trong bản mô tả này dưới dạng SEQ ID NO.1 và SEQ ID NO.SEQ ID NO.2). Theo các phương án nhất định, hợp chất là hợp chất đối nghĩa hoặc hợp chất dạng oligome. Theo các phương án nhất định, hợp chất là hợp chất mạch đơn. Theo các phương án nhất định, hợp chất là hợp chất mạch kép.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất chứa oligonucleotit được cải biến có chiều dài từ 8 đến 80 nucleosit được liên kết và có trình tự nucleobazơ chứa ít nhất là 8 nucleobazơ liền kề của trình tự nucleobazơ bất kỳ trong số các SEQ ID NO.3-1540. Theo các phương án nhất định, hợp chất là hợp chất đối nghĩa hoặc hợp chất dạng oligome. Theo các phương án nhất định, hợp chất là hợp chất mạch đơn. Theo các phương án nhất định, hợp chất là hợp chất mạch kép. Theo các phương án nhất định, oligonucleotit đã cải biến có chiều dài từ 10 đến 30 nucleosit được liên kết.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất chứa oligonucleotit được cải biến có chiều dài từ 9 đến 80 nucleosit được liên kết và có trình tự nucleobazơ chứa ít nhất là 9 nucleobazơ liền kề của trình tự nucleobazơ bất kỳ trong số các SEQ ID NO.3-1540. Theo các phương án nhất định, hợp chất là hợp chất đối nghĩa hoặc hợp chất dạng oligome. Theo các phương án nhất định, hợp chất là hợp chất mạch đơn. Theo các phương án nhất định, hợp chất là hợp chất mạch kép. Theo các phương án nhất định, oligonucleotit đã cải biến có chiều dài từ 10 đến 30 nucleosit được liên kết.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất chứa oligonucleotit được cải biến có chiều dài từ 10 đến 80 nucleosit được liên kết và có trình tự nucleobazơ chứa ít nhất là 10 các nucleobazơ liền kề của trình tự nucleobazơ bất kỳ trong số các SEQ ID NO.3-1540. Theo các phương án nhất định, hợp chất là hợp chất đối nghĩa hoặc hợp chất dạng oligome. Theo các phương án nhất định, hợp chất là hợp chất mạch đơn. Theo các phương án nhất định, hợp chất là hợp chất mạch kép. Theo các phương án nhất định, oligonucleotit đã cải biến có chiều dài từ 10 đến 30 nucleosit được liên kết.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất chứa oligonucleotit được cải biến có chiều dài từ 11 đến 80 nucleosit được liên kết và có trình tự nucleobazơ chứa ít nhất là 11 nucleobazơ liền kề của trình tự nucleobazơ bất kỳ trong số các SEQ ID NO.3-1540. Theo các phương án nhất định, hợp chất là hợp chất đối nghĩa hoặc hợp chất dạng oligome. Theo các phương án nhất định, hợp chất là hợp chất mạch đơn. Theo các phương án nhất định, hợp chất là hợp chất mạch kép. Theo các phương án nhất định, oligonucleotit đã cải biến có chiều dài từ 11 đến 30 nucleosit được liên kết.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất chứa oligonucleotit đã cải biến có chiều dài từ 12 đến 80 nucleosit được liên kết và có trình tự nucleobazơ chứa ít nhất là 12 nucleobazơ liền kề của trình tự nucleobazơ bất kỳ trong số các SEQ ID NO.3-1540. Theo các phương án nhất định, hợp chất là hợp chất đối nghĩa hoặc hợp chất dạng oligome. Theo các phương án nhất định, hợp chất là mạch đơn. Theo các phương án nhất định, hợp chất là hợp chất mạch kép. Theo các phương án nhất định, oligonucleotit được cải biến có chiều dài là từ 12 đến 30 nucleosit được liên kết.

Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa oligonucleotit được cải biến có chiều dài là 30 nucleosit được liên kết. Theo các phương án nhất định, hợp chất là hợp chất đối nghĩa hoặc hợp chất dạng oligome.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất chứa oligonucleotit được cải biến có chiều dài từ 14 đến 80 nucleosit được liên kết và có trình tự nucleobazơ chứa trình tự nucleobazơ bất kỳ trong số các SEQ ID NO.3-1540. Theo các phương án nhất định, hợp chất là hợp chất đối nghĩa hoặc hợp chất dạng oligome. Theo các phương án nhất định, hợp chất là hợp chất mạch đơn. Theo các phương án nhất định, hợp chất là hợp chất mạch kép. Theo các phương án nhất định, oligonucleotit đã cải biến có chiều dài từ 14 đến 30 nucleosit được liên kết.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất chứa oligonucleotit được cải biến bao gồm trình tự nucleobazơ bất kỳ trong số các SEQ ID NO.3-1540. Theo các phương án nhất định, hợp chất là hợp chất đối nghĩa hoặc hợp chất dạng oligome. Theo các phương án nhất định, hợp chất là hợp chất mạch đơn. Theo các phương án nhất định, hợp chất là hợp chất mạch kép.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất chứa oligonucleotit được cải biến có chiều dài từ 8 đến 80 nucleosit được liên kết và bổ sung ở trong các nucleobazơ 6356-6371, 12843-12947, 12905-12948, 17681-17700, 19653-19673, 27626-27669, 27895-27949, và 28105-28136 của SEQ ID NO.2, trong đó oligonucleotit được cải biến này bổ sung ít nhất là 85%, ít nhất là 90%, ít nhất là 95%, hoặc 100% với SEQ ID NO.2. Theo các phương án nhất định, hợp chất là hợp chất đối nghĩa hoặc hợp chất dạng oligome. Theo các phương án nhất định, hợp chất là hợp chất mạch đơn. Theo các phương án nhất định, hợp chất là hợp chất mạch kép. Theo các phương án nhất định, oligonucleotit đã cải biến có chiều dài từ 10 đến 30 nucleosit được liên kết.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất chứa oligonucleotit được cải biến có chiều dài từ 8 đến 80 nucleosit được liên kết và có trình tự nucleobazơ chứa phần gồm ít nhất là 8 nucleobazơ liền kề bổ sung với phần có chiều dài ngang bằng gồm các nucleobazơ 6356-6371, 12843-12947, 12905-12948, 17681-17700, 19653-19673, 27626-27669, 27895-27949, và 28105-28136 của SEQ ID NO.2, trong đó oligonucleotit được cải biến này bổ sung ít nhất là 85%, ít nhất là 90%, ít nhất là 95%, hoặc 100% với

SEQ ID NO.2. Theo các phương án nhất định, hợp chất là hợp chất đối nghĩa hoặc hợp chất dạng oligome. Theo các phương án nhất định, hợp chất là hợp chất mạch đơn. Theo các phương án nhất định, hợp chất là hợp chất mạch kép. Theo các phương án nhất định, oligonucleotit đã cải biến có chiều dài từ 10 đến 30 nucleosit được liên kết.

Theo các phương án nhất định, hợp chất hướng đích vùng của axit nucleic PCSK9. Theo các phương án nhất định, hợp chất này hướng đích vùng của axit nucleic PCSK9 có phần nucleobazơ liền kề mà bổ sung với phần nucleobazơ có chiều dài ngang bằng của vùng này. Ví dụ, phần này có thể là ít nhất là 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, hoặc 20 phần nucleobazơ liền kề bổ sung với phần có chiều dài ngang bằng của vùng được chỉ ra ở đây. Theo các phương án nhất định, hợp chất này hướng đích vùng nucleotit sau đây của SEQ ID NO.2: 6356-6371, 12843-12947, 12905-12948, 17681-17700, 19653-19673, 27626-27669, 27895-27949, và 28105-28136. Theo các phương án nhất định, các hợp chất này là hợp chất đối nghĩa, hợp chất dạng oligome, hoặc oligonucleotit .

Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa oligonucleotit được cải biến có chiều dài từ 8 đến 80 nucleosit được liên kết và có ít nhất là phần 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, hoặc 16 nucleobazơ liền kề bổ sung với phần có chiều dài ngang bằng ở trong các nucleotit 6356-6371, 12909-12924, 17685-17700, 19658-19673, 27643-27658, 27906-27921, 27916-27931, 27917-27932, và 28107-28122 của SEQ ID NO.2. Theo các phương án nhất định, oligonucleotit được cải biến có chiều dài từ 10 đến 30 nucleosit được liên kết.

Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa oligonucleotit được cải biến có chiều dài từ 8 đến 80 nucleosit được liên kết và bổ sung ở trong các nucleotit 6356-6371, 12909-12924, 17685-17700, 19658-19673, 27643-27658, 27906-27921, 27916-27931, 27917-27932, và 28107-28122 của SEQ ID NO.2. Theo các phương án nhất định, oligonucleotit được cải biến có chiều dài từ 10 đến 30 nucleosit được liên kết.

Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa oligonucleotit được cải biến có chiều dài từ 8 đến 80 nucleosit được liên kết và có trình tự nucleobazơ chứa ít nhất là phần 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, hoặc 16 nucleobazơ liền kề bất kỳ trong số SEQ ID NO.1016, 1528, 763, 1071, 1147, 1149, 1016, 955, 1195, và 353. Theo các phương án nhất định, oligonucleotit được cải biến có chiều dài từ 10 đến 30 nucleosit được liên kết.

Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa oligonucleotit được cải biến có chiều dài từ 8 đến 80 nucleosit được liên kết và có trình tự nucleobazơ chứa bất kỳ trong số SEQ ID NO.1016, 1528, 763, 1071, 1147, 1149, 1016, 955, 1195, và 353. Theo các phương án nhất định, oligonucleotit được cải biến có chiều dài từ 10 đến 30 nucleosit được liên kết.

Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa oligonucleotit được cải biến có trình tự nucleobazơ bao gồm trình tự bất kỳ trong số SEQ ID NO.1016, 1528, 763, 1071, 1147, 1149, 1016, 955, 1195, và 353.

Theo các phương án nhất định, hợp chất hướng đích PCSK9 là ISIS 863568, ISIS 863579, ISIS 863581, ISIS 863582, ISIS 863587, ISIS 863633, ISIS 863655, ISIS 863670, và ISIS 863681. . Trong số hơn 1540 hợp chất mà được sàng lọc như được mô tả trong phần ví dụ dưới đây, ISIS 863568, ISIS 863579, ISIS 863581, ISIS 863582, ISIS 863587, ISIS 863633, ISIS 863655, ISIS 863670, và ISIS 863681 nổi bật như là các hợp chất hàng đầu. Cụ thể là, ISIS 863633 thể hiện sự kết hợp tốt nhất của các tính chất về mặt hiệu lực và khả năng dung nạp trong số hơn 1540 hợp chất.

Theo các phương án nhất định, oligonucleotit được cải biến bất kỳ nêu trên chứa ít nhất là một liên kết giữa các nucleosit được cải biến, ít nhất là một đường cải biến, và/hoặc ít nhất là một nucleobazơ được cải biến.

Theo các phương án nhất định, oligonucleotit được cải biến bất kỳ nêu trên chứa ít nhất là một đường cải biến. Theo các phương án nhất định, ít nhất là một đường cải biến chứa nhóm 2'-O-metoxyetyl. Theo các phương án nhất định, ít nhất là một đường cải biến là đường hai vòng, ví dụ nhóm 4'-CH(CH3)-O-2', nhóm 4'-CH2-O-2', hoặc nhóm 4'-(CH2)2-O-2'.

Theo các phương án nhất định, oligonucleotit được cải biến chứa ít nhất là một liên kết giữa các nucleosit được cải biến, ví dụ liên kết giữa các nucleosit phosphorothioat.

Theo các phương án nhất định, oligonucleotit được cải biến bất kỳ nêu trên chứa ít nhất là một nucleobazơ được cải biến, ví dụ 5-metylxytosin.

Theo các phương án nhất định, oligonucleotit được cải biến bất kỳ nêu trên chứa:

đoạn cách quãng bao gồm các đeoxynucleosit được liên kết;

đoạn cánh 5' bao gồm các nucleosit được liên kết; và

đoạn cánh 3’ bao gồm các nucleosit được liên kết;

trong đó đoạn cách quãng được bố trí ở giữa đoạn cánh 5’ và đoạn cánh 3’ và trong đó mỗi nucleosit của mỗi đoạn cánh chứa đường cải biến. Theo các phương án nhất định, oligonucleotit được cải biến có chiều dài từ 14 đến 80 nucleosit được liên kết có trình tự nucleobazơ chứa trình tự được chỉ ra trong bất kỳ trong số SEQ ID NO.1016, 1528, 763, 1071, 1147, 1149, 1016, 955, 1195, và 353. Theo các phương án nhất định, oligonucleotit đã cải biến có chiều dài từ 10 đến 30 nucleosit được liên kết có trình tự nucleobazơ chứa trình tự được chỉ ra trong bất kỳ trong số SEQ ID NO.1016, 1528, 763, 1071, 1147, 1149, 1016, 955, 1195, và 353. Theo các phương án nhất định, oligonucleotit đã cải biến có chiều dài 14 nucleosit được liên kết có trình tự nucleobazơ bao gồm trình tự được chỉ ra trong bất kỳ trong số SEQ ID NO.1016, 1528, 763, 1071, 1147, 1149, 1016, 955, 1195, và 353.

Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa hoặc bao gồm oligonucleotit được cải biến có chiều dài 16-80 nucleobazơ được liên kết có trình tự nucleobazơ chứa trình tự được chỉ ra trong bất kỳ trong số SEQ ID NO.1016, 1528, 763, 1071, 1147, 1149, 1016, 955, 1195, và 353, trong đó oligonucleotit được cải biến chứa

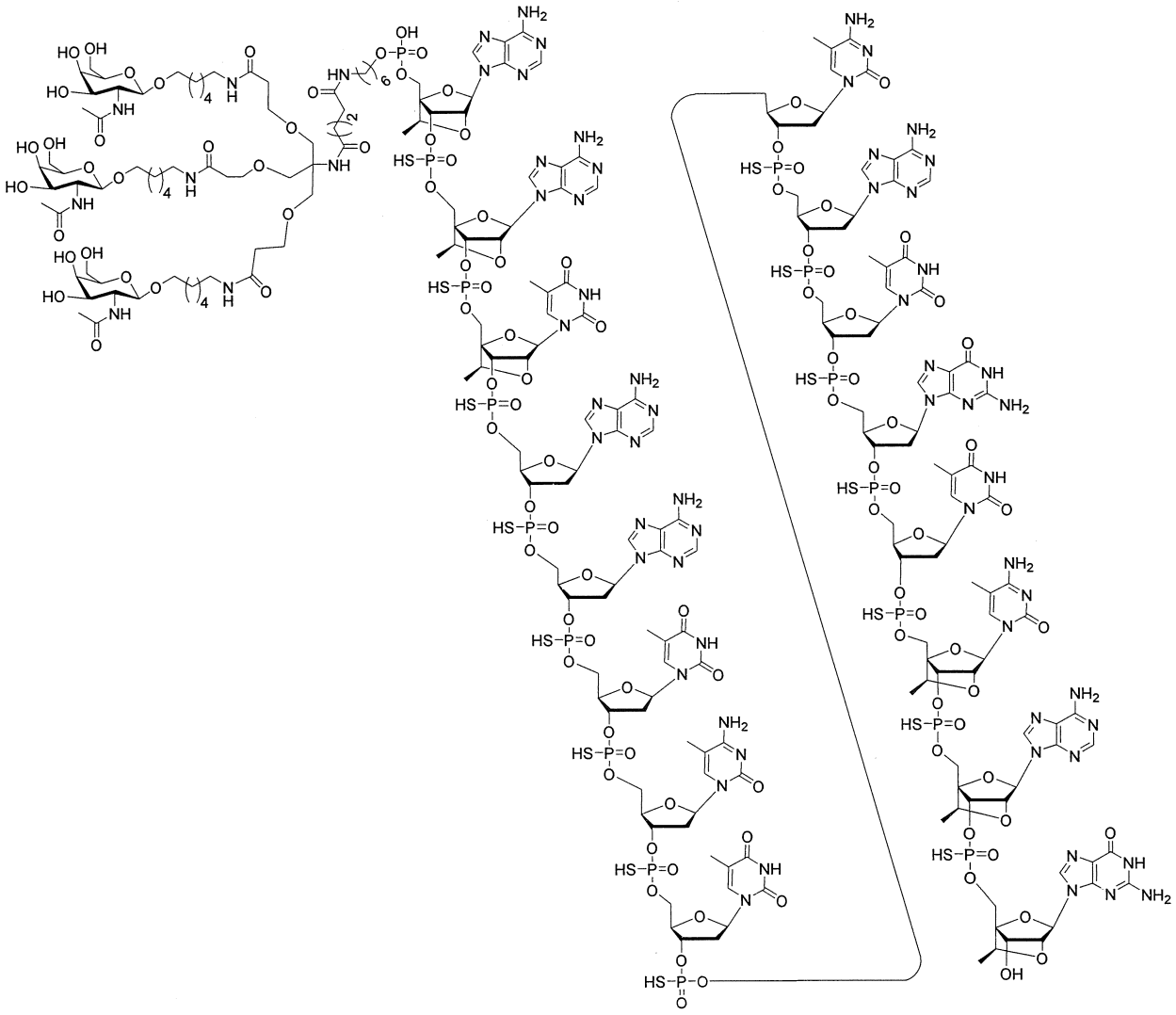
đoạn cách quãng bao gồm mười đeoxynucleosit được liên kết;

đoạn cánh 5’ bao gồm ba nucleosit được liên kết; và

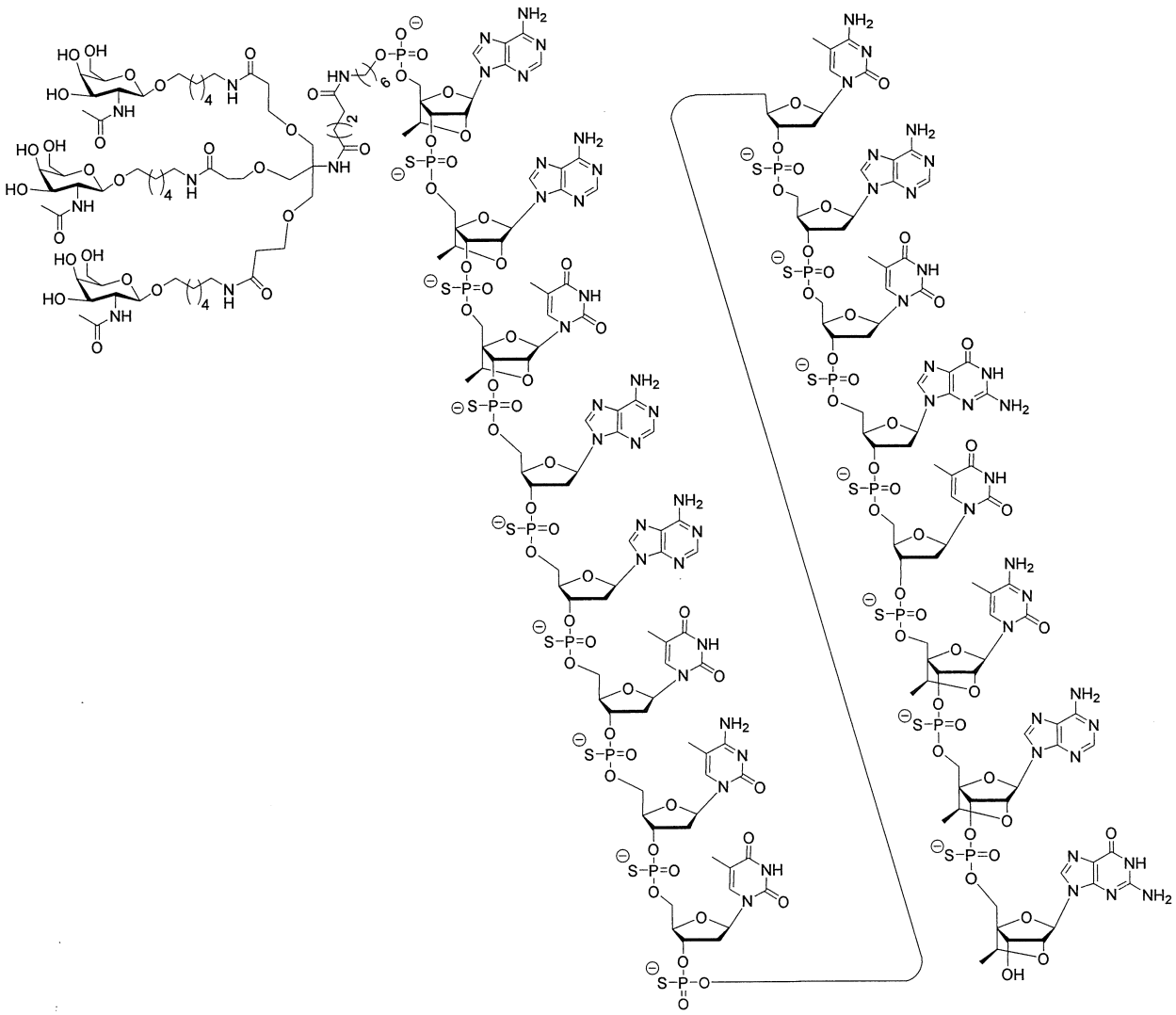
đoạn cánh 3’ bao gồm ba nucleosit được liên kết;

trong đó đoạn cách quãng được bố trí ở giữa đoạn cánh 5’ và đoạn cánh 3’, trong đó mỗi nucleosit của mỗi đoạn cánh chứa đường cEt; trong đó mỗi liên kết giữa các nucleosit là liên kết phosphorothioat và trong đó mỗi xytosin là 5-metylxytosin. Theo các phương án nhất định, oligonucleotit được cải biến bao gồm 16-30 nucleosit được liên kết. Theo các phương án nhất định, oligonucleotit được cải biến bao gồm 16 nucleosit được liên kết.

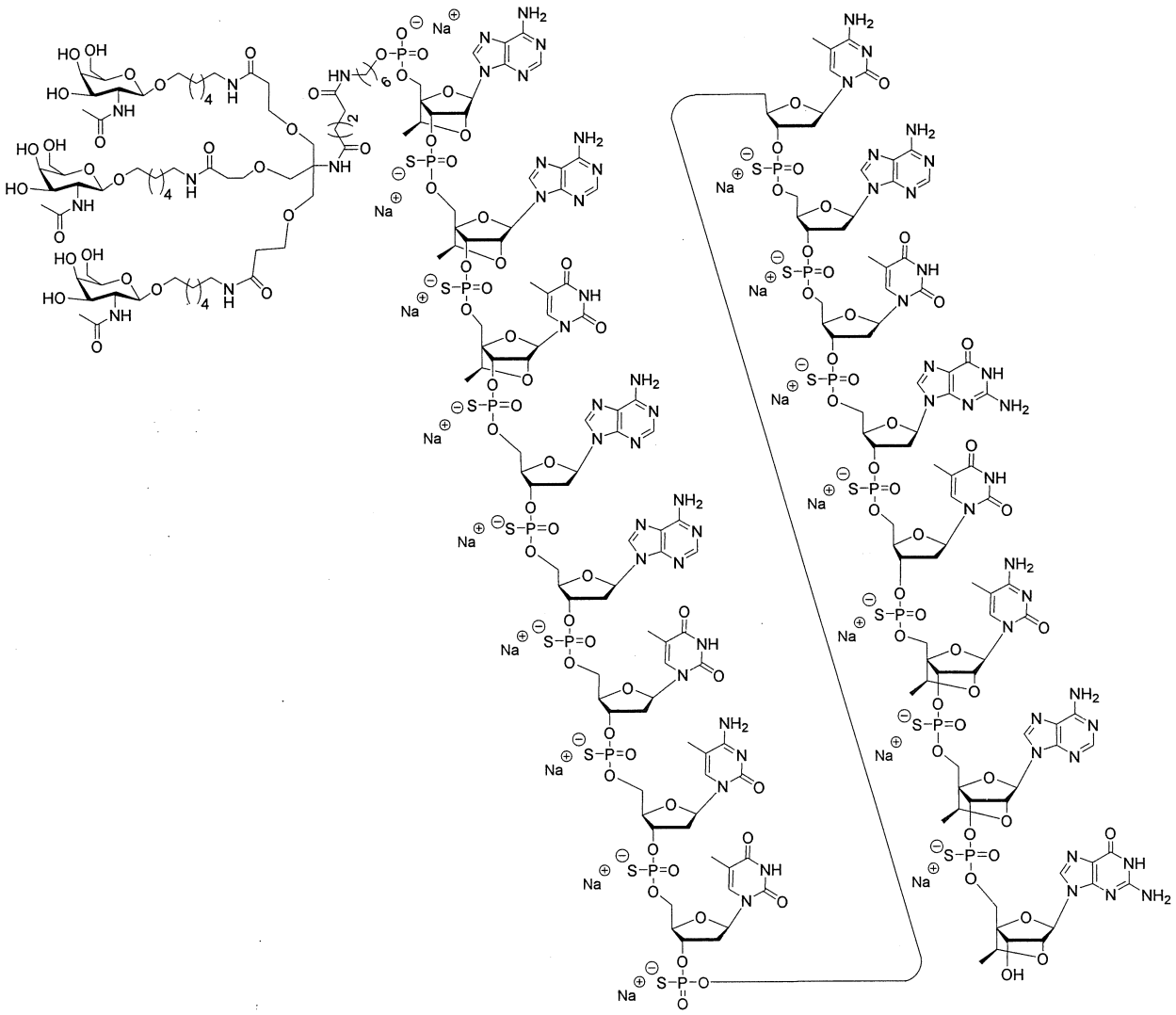
Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa hoặc bao gồm ISIS 863633 hoặc muối của chúng, có cấu trúc hóa học sau đây:



Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa hoặc bao gồm ISIS 863633 hoặc muối của chúng, có cấu trúc hóa học sau đây:



Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa hoặc bao gồm muối natri của ISIS 863633, có cấu trúc hóa học sau đây:



Theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, hợp chất hoặc oligonucleotit có thể bổ sung ít nhất là 85%, ít nhất là 90%, ít nhất là 95%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100% với axit nucleic mã hóa cho PCSK9.

Theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, hợp chất có thể là hợp chất mạch đơn. Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa đeoxyribonucleotit. Theo các phương án nhất định, hợp chất là hợp chất mạch kép. Theo các phương án nhất định, hợp chất là hợp chất mạch kép và chứa ribonucleotit. Theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, hợp chất có thể là hợp chất đối nghĩa hoặc hợp chất dạng oligome.

Theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, hợp chất có thể có chiều dài từ 8 đến 80, từ 10 đến 30, từ 12 đến 50, từ 13 đến 30, từ 13 đến 50, từ 14 đến 30, từ 14 đến 50, từ 15 đến 30, từ 15 đến 50, từ 16 đến 30, từ 16 đến 50, từ 17 đến 30, từ 17 đến 50, từ 18 đến 22, từ 18 đến 24, từ 18 đến 30, từ 18 đến 50, từ 19 đến 22, từ 19 đến 30, từ 19 đến 50,

hoặc từ 20 đến 30 nucleosit được liên kết. Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa hoặc bao gồm oligonucleotit.

Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa oligonucleotit được cải biến được mô tả trong bản mô tả này và nhóm tiếp hợp. Theo các phương án nhất định, nhóm tiếp hợp được liên kết với oligonucleotit được cải biến ở đầu 5' của oligonucleotit được cải biến. Theo các phương án nhất định, nhóm tiếp hợp được liên kết với oligonucleotit được cải biến ở đầu 3' của oligonucleotit được cải biến. Theo các phương án nhất định, nhóm tiếp hợp chứa ít nhất là một N-axetylgalactosamin (GalNAc), ít nhất là hai N-axetylgalactosamin (GalNAc), hoặc ít nhất là ba N-axetylgalactosamin (GalNAc).

Theo các phương án nhất định, hợp chất hoặc chế phẩm theo sáng chế chứa muối dược dụng của oligonucleotit được cải biến. Theo các phương án nhất định, muối là muối natri. Theo các phương án nhất định, muối là muối kali.

Theo các phương án nhất định, hợp chất hoặc chế phẩm như được mô tả trong bản mô tả này là có hoạt tính do có ít nhất là một trong số IC_{50} in vitro nhỏ hơn 5μM, nhỏ hơn 4,5μM, nhỏ hơn 4μM, nhỏ hơn 3,5μM, nhỏ hơn 3μM, nhỏ hơn 2,5μM, nhỏ hơn 2μM, lnhỏ hơn 1,5μM, nhỏ hơn 1μM, nhỏ hơn 0,9μM, nhỏ hơn 0,8μM, nhỏ hơn 0,7μM, nhỏ hơn 0,6μM, nhỏ hơn 0,5μM, nhỏ hơn 0,4μM, nhỏ hơn 0,3μM, nhỏ hơn 0,2μM, hoặc nhỏ hơn 0,1μM.

Theo các phương án nhất định, hợp chất hoặc chế phẩm như được mô tả trong bản mô tả này có khả năng dung nạp cao như được chứng minh bởi việc có ít nhất là một trong số sự tăng lên của giá trị alanin transaminaza (ALT) hoặc aspartat transaminaza (AST) không lớn hơn 4 lần, 3 lần, hoặc 2 lần so với động vật được điều trị bằng nước muối hoặc sự tăng lên của khối lượng gan, lách, hoặc thận không lớn hơn 30%, 20%, 15%, 12%, 10%, 5%, hoặc 2% so với động vật được điều trị bằng đối chứng. Theo các phương án nhất định, hợp chất hoặc chế phẩm như được mô tả trong bản mô tả này có khả năng dung nạp cao như được chứng minh bởi việc không có sự tăng lên của ALT hoặc AST so với động vật được điều trị bằng đối chứng. Theo các phương án nhất định, hợp chất hoặc chế phẩm như được mô tả trong bản mô tả này có khả năng dung nạp cao như được chứng minh bởi việc không có sự tăng lên của khối lượng gan, lách, hoặc thận so với động vật đối chứng.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất chế phẩm chứa hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên hoặc muối dược dụng bất kỳ của chúng và ít nhất là một trong số chất mang hoặc chất pha loãng dược dụng. Theo các phương án nhất định, chế phẩm có độ nhớt nhỏ hơn khoảng 40 xentipoa (cP), nhỏ hơn khoảng 30 xentipoa (cP), nhỏ hơn khoảng 20 xentipoa (cP), nhỏ hơn khoảng 15 xentipoa (cP), hoặc nhỏ hơn khoảng 10 xentipoa (cP). Theo các phương án nhất định, chế phẩm có độ nhớt bất kỳ trong số các độ nhớt nêu trên chứa hợp chất theo sáng chế ở nồng độ bằng khoảng 100 mg/mL, khoảng 125 mg/mL, khoảng 150 mg/mL, khoảng 175 mg/mL, khoảng 200 mg/mL, khoảng 225 mg/mL, khoảng 250 mg/mL, khoảng 275 mg/mL, hoặc khoảng 300 mg/mL. Theo các phương án nhất định, chế phẩm có độ nhớt và/hoặc nồng độ hợp chất bất kỳ trong số các độ nhớt và/hoặc nồng độ hợp chất nêu trên có nhiệt độ bằng nhiệt độ trong phòng hoặc khoảng 20°C, khoảng 21°C, khoảng 22°C, khoảng 23°C, khoảng 24°C, khoảng 25°C, khoảng 26°C, khoảng 27°C, khoảng 28°C, khoảng 29°C, hoặc khoảng 30°C.

Các chỉ thị nhất định

Sáng chế cũng mô tả phương pháp ức chế biểu hiện PCSK9, có thể hữu dụng đối với việc điều trị, phòng ngừa, hoặc cải thiện bệnh liên quan đến PCSK9 ở cá thể, bằng cách sử dụng hợp chất mà hướng đích PCSK9. Theo các phương án nhất định, hợp chất có thể là chất ức chế đặc hiệu PCSK . Theo các phương án nhất định, hợp chất có thể là hợp chất đối nghĩa, hợp chất dạng oligome, hoặc oligonucleotit hướng đích PCSK9.

Ví dụ về bệnh liên quan đến PCSK9 có thể điều trị, có thể phòng ngừa, và/hoặc có thể cải thiện bằng phương pháp theo sáng chế bao gồm bệnh tim mạch, rối loạn mỡ máu, rối loạn mỡ máu kiểu hỗn hợp, chứng tăng cholesterol huyết, sự giảm đi của LDL cholesterol, và sự giảm đi của apolipoprotein gây xơ vữa động mạch (a) [Lp(a)].

Theo các phương án nhất định, phương pháp điều trị, phòng ngừa, hoặc cải thiện bệnh liên quan đến PCSK9 ở cá thể bao gồm bước cho cá thể sử dụng hợp chất chứa chất ức chế đặc hiệu PCSK9, bằng cách đó điều trị, phòng ngừa, hoặc cải thiện bệnh. Theo các phương án nhất định, cá thể được xác định là mắc hoặc có nguy cơ mắc bệnh liên quan đến PCSK9. Theo các phương án nhất định, bệnh là bệnh tim mạch. Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa hợp chất đối nghĩa hướng đích PCSK9. Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa oligonucleotit hướng đích PCSK9. Theo các phương án nhất định, hợp chất

chứa oligonucleotit được cải biến có chiều dài từ 8 đến 80 nucleosit được liên kết và có trình tự nucleobazơ chứa ít nhất là 8 nucleobazơ liền kề của trình tự nucleobazơ bất kỳ trong số các SEQ ID NO.3-1540. Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa oligonucleotit được cải biến có chiều dài từ 14 đến 80 nucleosit được liên kết và có trình tự nucleobazơ chứa trình tự nucleobazơ bất kỳ trong số các SEQ ID NO.3-1540. Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa oligonucleotit được cải biến bao gồm trình tự nucleobazơ bất kỳ trong số các SEQ ID NO.3-1540. Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa oligonucleotit được cải biến có chiều dài từ 14 đến 80 nucleosit được liên kết có trình tự nucleobazơ chứa bất kỳ trong số SEQ ID NO.1016, 1528, 763, 1071, 1147, 1149, 1016, 955, 1195, và 353. Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa oligonucleotit được cải biến có trình tự nucleobazơ bao gồm trình tự bất kỳ trong số SEQ ID NO.1016, 1528, 763, 1071, 1147, 1149, 1016, 955, 1195, và 353. Theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, oligonucleotit được cải biến có thể có chiều dài từ 10 đến 30 nucleosit được liên kết. Theo các phương án nhất định, hợp chất là ISIS 863568, ISIS 863579, ISIS 863581, ISIS 863582, ISIS 863587, ISIS 863633, ISIS 863655, ISIS 863670, và ISIS 863681. Theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, hợp chất có thể là mạch đơn hoặc mạch kép. Theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, hợp chất có thể là hợp chất đối nghĩa hoặc hợp chất dạng oligome. Theo các phương án nhất định, hợp chất được sử dụng cho cá thể ngoài đường tiêu hóa. Theo các phương án nhất định, việc sử dụng hợp chất làm giảm hàm lượng LDL-cholesterol, làm giảm hàm lượng Lp(a), gây ra hoạt tính thụ thể LDL (LDL-R), và điều hòa nội cân bằng thụ thể LDL-LDL-cholesterol.

Theo các phương án nhất định, phương pháp điều trị, phòng ngừa, hoặc cải thiện bệnh tim mạch bao gồm bước cho cá thể sử dụng hợp chất chứa chất ức chế đặc hiệu PCSK9, bằng cách đó điều trị, phòng ngừa, hoặc cải thiện bệnh tim mạch. Theo các phương án nhất định, bệnh tim mạch là rối loạn mỡ máu hoặc chứng tăng cholesterol huyết. Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa hợp chất đối nghĩa hướng đích PCSK9. Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa oligonucleotit hướng đích PCSK9. Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa oligonucleotit được cải biến có chiều dài từ 8 đến 80 nucleosit được liên kết và có trình tự nucleobazơ chứa ít nhất là 8 nucleobazơ liền kề của trình tự nucleobazơ bất kỳ trong số các SEQ ID NO.3-1540. Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa oligonucleotit được cải biến có chiều dài từ 14 đến 80 nucleosit được liên kết

và có trình tự nucleobazơ chứa trình tự nucleobazơ bất kỳ trong số các SEQ ID NO.3-1540. Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa oligonucleotit được cải biến bao gồm trình tự nucleobazơ bất kỳ trong số các SEQ ID NO.3-1540. Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa oligonucleotit được cải biến có chiều dài từ 14 đến 80 nucleosit được liên kết có trình tự nucleobazơ chứa bất kỳ trong số SEQ ID NO.1016, 1528, 763, 1071, 1147, 1149, 1016, 955, 1195, và 353. Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa oligonucleotit được cải biến có trình tự nucleobazơ bao gồm trình tự bất kỳ trong số SEQ ID NO.1016, 1528, 763, 1071, 1147, 1149, 1016, 955, 1195, và 353. Theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, oligonucleotit được cải biến có thể có chiều dài từ 10 đến 30 nucleosit được liên kết. Theo các phương án nhất định, hợp chất là ISIS 863568, ISIS 863579, ISIS 863581, ISIS 863582, ISIS 863587, ISIS 863633, ISIS 863655, ISIS 863670, và ISIS 863681. Theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, hợp chất có thể là mạch đơn hoặc mạch kép. Theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, hợp chất có thể là hợp chất đối nghĩa hoặc hợp chất dạng oligome. Theo các phương án nhất định, hợp chất được sử dụng cho cá thể ngoài đường tiêu hóa. Theo các phương án nhất định, việc sử dụng hợp chất làm giảm hàm lượng LDL-cholesterol. Theo các phương án nhất định, việc sử dụng hợp chất làm giảm hàm lượng Lp(a). Theo các phương án nhất định, việc sử dụng hợp chất gây ra hoạt tính thụ thể LDL (LDL-R). Theo các phương án nhất định, việc sử dụng hợp chất điều hòa nội cân bằng thụ thể LDL-LDL-cholesterol.

Theo các phương án nhất định, phương pháp ức chế biểu hiện của PCSK9 ở cá thể mắc, hoặc có nguy cơ mắc, bệnh liên quan đến PCSK9 bao gồm bước cho cá thể sử dụng hợp chất chứa chất ức chế đặc hiệu PCSK9, bằng cách đó ức chế biểu hiện của PCSK9 ở cá thể. Theo các phương án nhất định, việc sử dụng hợp chất ức chế biểu hiện của PCSK9 ở gan. Theo các phương án nhất định, bệnh là bệnh tim mạch. Theo các phương án nhất định, cá thể mắc, hoặc có nguy cơ mắc rối loạn mỡ máu. Theo các phương án nhất định, cá thể mắc, hoặc có nguy cơ mắc chứng tăng cholesterol huyết. Theo các phương án nhất định, cá thể mắc, hoặc có nguy cơ mắc rối loạn mỡ máu kiểu hỗn hợp. Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa hợp chất đối nghĩa hướng đích PCSK9. Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa oligonucleotit hướng đích PCSK9. Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa oligonucleotit được cải biến có chiều dài từ 8 đến 80 nucleosit được liên kết và có trình tự nucleobazơ chứa ít nhất là 8 nucleobazơ liền kề của trình tự nucleobazơ bất kỳ

trong số các SEQ ID NO.3-1540. Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa oligonucleotit được cải biến có chiều dài từ 14 đến 80 nucleosit được liên kết và có trình tự nucleobazơ chứa trình tự nucleobazơ bất kỳ trong số các SEQ ID NO.3-1540. Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa oligonucleotit được cải biến bao gồm trình tự nucleobazơ bất kỳ trong số các SEQ ID NO.3-1540. Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa oligonucleotit được cải biến có chiều dài từ 14 đến 80 nucleosit được liên kết có trình tự nucleobazơ chứa bất kỳ trong số SEQ ID NO.1016, 1528, 763, 1071, 1147, 1149, 1016, 955, 1195, và 353. Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa oligonucleotit được cải biến có trình tự nucleobazơ bao gồm trình tự bất kỳ trong số of SEQ ID NO.1016, 1528, 763, 1071, 1147, 1149, 1016, 955, 1195, và 353. Theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, oligonucleotit được cải biến có thể có chiều dài từ 10 đến 30 nucleosit được liên kết. Theo các phương án nhất định, hợp chất là ISIS 863568, ISIS 863579, ISIS 863581, ISIS 863582, ISIS 863587, ISIS 863633, ISIS 863655, ISIS 863670, và ISIS 863681. Theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, hợp chất có thể là mạch đơn hoặc mạch kép. Theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, hợp chất có thể là hợp chất đối nghĩa hoặc hợp chất dạng oligome. Theo các phương án nhất định, hợp chất được sử dụng cho cá thể ngoài đường tiêu hóa. Theo các phương án nhất định, việc sử dụng hợp chất làm giảm hàm lượng LDL-cholesterol. Theo các phương án nhất định, việc sử dụng hợp chất làm giảm hàm lượng Lp(a). Theo các phương án nhất định, việc sử dụng hợp chất gây ra hoạt tính thụ thể LDL (LDL-R). Theo các phương án nhất định, việc sử dụng hợp chất điều hòa nội cân bằng thụ thể LDL-LDL-cholesterol.

Theo các phương án nhất định, phương pháp ức chế biểu hiện của PCSK9 trong tế bào bao gồm bước cho tế bào tiếp xúc với hợp chất chứa chất ức chế đặc hiệu PCSK9, bằng cách đó ức chế biểu hiện của PCSK9 trong tế bào. Theo các phương án nhất định, tế bào là tế bào gan. Theo các phương án nhất định, tế bào ở trong gan. Theo các phương án nhất định, tế bào ở trong gan của cá thể mắc, hoặc có nguy cơ mắc bệnh tim mạch. Theo các phương án nhất định, tế bào ở trong gan của cá thể mắc, hoặc có nguy cơ mắc rối loạn mỡ máu. Theo các phương án nhất định, tế bào ở trong gan của cá thể mắc, hoặc có nguy cơ mắc rối loạn mỡ máu kiểu hỗn hợp. Theo các phương án nhất định, tế bào ở trong gan của cá thể mắc, hoặc có nguy cơ mắc chứng tăng cholesterol huyết. Theo các phương án nhất định, việc sử dụng hợp chất ức chế biểu hiện của PCSK9 ở gan. Theo các phương án nhất

định, cá thể mắc, hoặc có nguy cơ mắc, bệnh tim mạch. Theo các phương án nhất định, cá thể mắc, hoặc có nguy cơ mắc rối loạn mỡ máu. Theo các phương án nhất định, cá thể mắc, hoặc có nguy cơ mắc rối loạn mỡ máu kiểu hỗn hợp. Theo các phương án nhất định, cá thể mắc, hoặc có nguy cơ mắc chứng tăng cholesterol huyết. Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa hợp chất đối nghĩa hướng đích PCSK9. Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa oligonucleotit hướng đích PCSK9. Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa oligonucleotit được cải biến có chiều dài từ 8 đến 80 nucleosit được liên kết và có trình tự nucleobazơ chứa ít nhất là 8 nucleobazơ liền kề của trình tự nucleobazơ bất kỳ trong số các SEQ ID NO.3-1540. Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa oligonucleotit được cải biến có chiều dài từ 14 đến 80 nucleosit được liên kết và có trình tự nucleobazơ chứa trình tự nucleobazơ bất kỳ trong số các SEQ ID NO.3-1540. Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa oligonucleotit được cải biến bao gồm trình tự nucleobazơ bất kỳ trong số các SEQ ID NO.3-1540. Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa oligonucleotit được cải biến có chiều dài từ 14 đến 80 nucleosit được liên kết có trình tự nucleobazơ chứa bất kỳ trong số SEQ ID NO.1016, 1528, 763, 1071, 1147, 1149, 1016, 955, 1195, và 353. Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa oligonucleotit được cải biến có trình tự nucleobazơ bao gồm trình tự bất kỳ trong số SEQ ID NO.1016, 1528, 763, 1071, 1147, 1149, 1016, 955, 1195, và 353. Theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, oligonucleotit được cải biến có thể có chiều dài từ 10 đến 30 nucleosit được liên kết. Theo các phương án nhất định, hợp chất là ISIS 863568, ISIS 863579, ISIS 863581, ISIS 863582, ISIS 863587, ISIS 863633, ISIS 863655, ISIS 863670, và ISIS 863681. Theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, hợp chất có thể là mạch đơn hoặc mạch kép. Theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, hợp chất có thể là hợp chất đối nghĩa hoặc hợp chất dạng oligome.

Theo các phương án nhất định, phương pháp làm giảm hoặc ức chế hàm lượng LDL-cholesterol, làm giảm hoặc ức chế hàm lượng Lp(a), gây ra hoạt tính thụ thể LDL (LDL-R), hoặc điều hòa nội cân bằng thụ thể LDL-LDL-cholesterol ở gan của cá thể mắc, hoặc có nguy cơ mắc, bệnh liên quan đến PCSK9 bao gồm bước cho cá thể sử dụng hợp chất chứa chất ức chế đặc hiệu PCSK9, bằng cách đó làm giảm hoặc ức chế hàm lượng LDL-cholesterol và Lp(a), gây ra hoạt tính thụ thể LDL (LDL-R), và điều hòa nội cân bằng thụ thể LDL-LDL-cholesterol trong gan của cá thể. Theo các phương án nhất định, cá thể

mắc, hoặc có nguy cơ mắc, bệnh tim mạch. Theo các phương án nhất định, cá thể mắc, hoặc có nguy cơ mắc, rối loạn mỡ máu. Theo các phương án nhất định, cá thể mắc, hoặc có nguy cơ mắc, rối loạn mỡ máu kiểu hỗn hợp. Theo các phương án nhất định, cá thể mắc, hoặc có nguy cơ mắc, chứng tăng cholesterol huyết. Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa hợp chất đối nghĩa hướng đích PCSK9. Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa oligonucleotit hướng đích PCSK9. Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa oligonucleotit được cải biến có chiều dài từ 8 đến 80 nucleosit được liên kết và có trình tự nucleobazơ chứa ít nhất là 8 nucleobazơ liền kề của trình tự nucleobazơ bất kỳ trong số các SEQ ID NO.3-1540. Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa oligonucleotit được cải biến có chiều dài từ 14 đến 80 nucleosit được liên kết và có trình tự nucleobazơ chứa trình tự nucleobazơ bất kỳ trong số các SEQ ID NO.3-1540. Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa oligonucleotit được cải biến bao gồm trình tự nucleobazơ bất kỳ trong số các SEQ ID NO.3-1540. Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa oligonucleotit được cải biến có chiều dài từ 14 đến 80 nucleosit được liên kết có trình tự nucleobazơ chứa bất kỳ trong số SEQ ID NO.1016, 1528, 763, 1071, 1147, 1149, 1016, 955, 1195, và 353. Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa oligonucleotit được cải biến có trình tự nucleobazơ bao gồm trình tự bất kỳ trong số SEQ ID NO.1016, 1528, 763, 1071, 1147, 1149, 1016, 955, 1195, và 353. Theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, oligonucleotit được cải biến có thể có chiều dài từ 10 đến 30 nucleosit được liên kết. Theo các phương án nhất định, hợp chất là ISIS 863568, ISIS 863579, ISIS 863581, ISIS 863582, ISIS 863587, ISIS 863633, ISIS 863655, ISIS 863670, và ISIS 863681. Theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, hợp chất có thể là mạch đơn hoặc mạch kép. Theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, hợp chất có thể là hợp chất đối nghĩa hoặc hợp chất dạng oligome. Theo các phương án nhất định, hợp chất được sử dụng cho cá thể ngoài đường tiêu hóa. Theo các phương án nhất định, cá thể được xác định là mắc hoặc có nguy cơ mắc bệnh liên quan đến PCSK9.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến hợp chất chứa chất ức chế đặc hiệu PCSK9 để sử dụng trong việc điều trị bệnh liên quan đến PCSK9. Theo các phương án nhất định, bệnh là bệnh tim mạch. Theo các phương án nhất định, bệnh là rối loạn mỡ máu. Theo các phương án nhất định, bệnh là rối loạn mỡ máu kiểu hỗn hợp. Theo các phương án nhất định, bệnh là chứng tăng cholesterol huyết. Theo các phương án nhất định, hợp chất

chứa hợp chất đối nghĩa hướng đích PCSK9. Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa oligonucleotit hướng đích PCSK9. Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa oligonucleotit được cải biến có chiều dài từ 8 đến 80 nucleosit được liên kết và có trình tự nucleobazơ chứa ít nhất là 8 nucleobazơ liền kề của trình tự nucleobazơ bất kỳ trong số các SEQ ID NO.3-1540. Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa oligonucleotit được cải biến có chiều dài từ 14 đến 80 nucleosit được liên kết và có trình tự nucleobazơ chứa trình tự nucleobazơ bất kỳ trong số các SEQ ID NO.3-1540. Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa oligonucleotit được cải biến bao gồm trình tự nucleobazơ bất kỳ trong số các SEQ ID NO.3-1540. Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa oligonucleotit được cải biến có chiều dài từ 14 đến 80 nucleosit được liên kết có trình tự nucleobazơ chứa bất kỳ trong số SEQ ID NO.1016, 1528, 763, 1071, 1147, 1149, 1016, 955, 1195, và 353. Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa oligonucleotit được cải biến có trình tự nucleobazơ bao gồm trình tự bất kỳ trong số SEQ ID NO.1016, 1528, 763, 1071, 1147, 1149, 1016, 955, 1195, và 353. Theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, oligonucleotit được cải biến có thể có chiều dài từ 10 đến 30 nucleosit được liên kết. Theo các phương án nhất định, hợp chất là ISIS 863568, ISIS 863579, ISIS 863581, ISIS 863582, ISIS 863587, ISIS 863633, ISIS 863655, ISIS 863670, và ISIS 863681. Theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, hợp chất có thể là mạch đơn hoặc mạch kép. Theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, hợp chất có thể là hợp chất đối nghĩa hoặc hợp chất dạng oligome. Theo các phương án nhất định, hợp chất được sử dụng cho cá thể ngoài đường tiêu hóa.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến hợp chất chứa chất ức chế đặc hiệu PCSK9 để sử dụng trong việc làm giảm hoặc ức chế LDL-cholesterol, làm giảm hoặc ức chế hàm lượng Lp(a), gây ra hoạt tính thụ thể LDL (LDL-R), và điều hòa nội cân bằng thụ thể LDL-LDL-cholesterol của cá thể mắc hoặc có nguy cơ mắc bệnh tim mạch. Theo các phương án nhất định, bệnh tim mạch là rối loạn mỡ máu hoặc chứng tăng cholesterol huyết. Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa hợp chất đối nghĩa hướng đích PCSK9. Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa oligonucleotit hướng đích PCSK9. Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa oligonucleotit được cải biến có chiều dài từ 8 đến 80 nucleosit được liên kết và có trình tự nucleobazơ chứa ít nhất là 8 nucleobazơ liền kề của trình tự nucleobazơ bất kỳ trong số các SEQ ID NO.3-1540. Theo các phương án

nhất định, hợp chất chứa oligonucleotit được cải biến có chiều dài từ 14 đến 80 nucleosit được liên kết và có trình tự nucleobazơ chứa trình tự nucleobazơ bất kỳ trong số các SEQ ID NO.3-1540. Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa oligonucleotit được cải biến bao gồm trình tự nucleobazơ bất kỳ trong số các SEQ ID NO.3-1540. Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa oligonucleotit được cải biến có chiều dài từ 14 đến 80 nucleosit được liên kết có trình tự nucleobazơ chứa bất kỳ trong số SEQ ID NO.1016, 1528, 763, 1071, 1147, 1149, 1016, 955, 1195, và 353. Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa oligonucleotit được cải biến có trình tự nucleobazơ bao gồm trình tự bất kỳ trong số SEQ ID NO.1016, 1528, 763, 1071, 1147, 1149, 1016, 955, 1195, và 353. Theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, oligonucleotit được cải biến có thể có chiều dài từ 10 đến 30 nucleosit được liên kết. Theo các phương án nhất định, hợp chất là ISIS 863568, ISIS 863579, ISIS 863581, ISIS 863582, ISIS 863587, ISIS 863633, ISIS 863655, ISIS 863670, và ISIS 863681. Theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, hợp chất có thể là mạch đơn hoặc mạch kép. Theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, hợp chất có thể là hợp chất đối nghĩa hoặc hợp chất dạng oligome.

Sáng chế cũng mô tả sử dụng hợp chất chứa chất ức chế đặc hiệu PCSK9 để sản xuất hoặc điều chế thuốc để điều trị bệnh liên quan đến PCSK9. Sáng chế cũng mô tả sử dụng hợp chất chứa chất ức chế đặc hiệu PCSK9 để điều chế thuốc để điều trị bệnh liên quan đến PCSK9. Theo các phương án nhất định, bệnh là bệnh tim mạch. Theo các phương án nhất định, bệnh là rối loạn mỡ máu. Theo các phương án nhất định, bệnh là rối loạn mỡ máu kiểu hỗn hợp. Theo các phương án nhất định, bệnh là chứng tăng cholesterol huyết. Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa hợp chất đối nghĩa hướng đích PCSK9. Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa oligonucleotit hướng đích PCSK9. Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa oligonucleotit được cải biến có chiều dài từ 8 đến 80 nucleosit được liên kết và có trình tự nucleobazơ chứa ít nhất là 8 nucleobazơ liền kề của trình tự nucleobazơ bất kỳ trong số các SEQ ID NO.3-1540. Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa oligonucleotit được cải biến có chiều dài từ 14 đến 80 nucleosit được liên kết và có trình tự nucleobazơ chứa trình tự nucleobazơ bất kỳ trong số các SEQ ID NO.3-1540. Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa oligonucleotit được cải biến bao gồm trình tự nucleobazơ bất kỳ trong số các SEQ ID NO.3-1540. Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa oligonucleotit được cải biến có chiều dài từ 14 đến 80 nucleosit được liên kết có

trình tự nucleobazơ chứa bất kỳ trong số SEQ ID NO.1016, 1528, 763, 1071, 1147, 1149, 1016, 955, 1195, và 353. Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa oligonucleotit được cải biến có trình tự nucleobazơ bao gồm trình tự bất kỳ trong số SEQ ID NO.1016, 1528, 763, 1071, 1147, 1149, 1016, 955, 1195, và 353. Theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, oligonucleotit được cải biến có thể có chiều dài từ 10 đến 30 nucleosit được liên kết. Theo các phương án nhất định, hợp chất là ISIS 863568, ISIS 863579, ISIS 863581, ISIS 863582, ISIS 863587, ISIS 863633, ISIS 863655, ISIS 863670, và ISIS 863681. Theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, hợp chất có thể là mạch đơn hoặc mạch kép. Theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, hợp chất có thể là hợp chất đối nghĩa hoặc hợp chất dạng oligome.

Sáng chế cũng mô tả sử dụng hợp chất chứa chất ức chế đặc hiệu PCSK9 để sản xuất hoặc điều chế thuốc để làm giảm hoặc ức chế hàm lượng LDL-cholesterol, làm giảm hoặc ức chế hàm lượng Lp(a), gây ra hoạt tính thụ thể LDL (LDL-R), và điều hòa nội cân bằng thụ thể LDL-LDL-cholesterol của cá thể mắc hoặc có nguy cơ mắc bệnh tim mạch. Theo các phương án nhất định, bệnh tim mạch là rối loạn mỡ máu hoặc chứng tăng cholesterol huyết. Sáng chế cũng mô tả sử dụng hợp chất chứa chất ức chế đặc hiệu PCSK9 để điều chế thuốc để làm giảm hoặc ức chế hàm lượng LDL-cholesterol, làm giảm hoặc ức chế hàm lượng Lp(a), gây ra hoạt tính thụ thể LDL (LDL-R), và điều hòa nội cân bằng thụ thể LDL-LDL-cholesterol của cá thể mắc hoặc có nguy cơ mắc bệnh tim mạch. Theo các phương án nhất định, bệnh tim mạch là rối loạn mỡ máu hoặc chứng tăng cholesterol huyết. Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa hợp chất đối nghĩa hướng đích PCSK9. Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa oligonucleotit hướng đích PCSK9. Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa oligonucleotit được cải biến có chiều dài từ 8 đến 80 nucleosit được liên kết và có trình tự nucleobazơ chứa ít nhất là 8 nucleobazơ liền kề của trình tự nucleobazơ bất kỳ trong số các SEQ ID NO.3-1540. Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa oligonucleotit được cải biến có chiều dài từ 14 đến 80 nucleosit được liên kết và có trình tự nucleobazơ chứa trình tự nucleobazơ bất kỳ trong số các SEQ ID NO.3-1540. Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa oligonucleotit được cải biến bao gồm trình tự nucleobazơ bất kỳ trong số các SEQ ID NO.3-1540. Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa oligonucleotit được cải biến có chiều dài từ 14 đến 80 nucleosit được liên kết có trình tự nucleobazơ chứa bất kỳ trong số SEQ ID NO.1016, 1528, 763, 1071, 1147, 1149,

1016, 955, 1195, và 353. Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa oligonucleotit được cải biến có trình tự nucleobazơ bao gồm trình tự bất kỳ trong số of SEQ ID NO.1016, 1528, 763, 1071, 1147, 1149, 1016, 955, 1195, và 353. Theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, oligonucleotit được cải biến có thể có chiều dài từ 10 đến 30 nucleosit được liên kết. Theo các phương án nhất định, hợp chất là ISIS 863568, ISIS 863579, ISIS 863581, ISIS 863582, ISIS 863587, ISIS 863633, ISIS 863655, ISIS 863670, và ISIS 863681. Theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, hợp chất có thể là mạch đơn hoặc mạch kép. Theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, hợp chất có thể là hợp chất đối nghĩa hoặc hợp chất dạng oligome.

Theo phương pháp hoặc sử dụng bất kỳ trong số các phương pháp và sử dụng nêu trên, hợp chất có thể được hướng đích PCSK9. Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa hoặc bao gồm oligonucleotit được cải biến, ví dụ oligonucleotit được cải biến có chiều dài từ 8 đến 80 nucleosit được liên kết, có chiều dài từ 10 đến 30 nucleosit được liên kết, có chiều dài từ 12 đến 30 nucleosit được liên kết, hoặc có chiều dài 20 nucleosit được liên kết. Theo các phương án nhất định, oligonucleotit được cải biến bổ sung ít nhất là 80%, 85%, 90%, 95% hoặc 100% với trình tự nucleobazơ bất kỳ được chỉ ra trong các SEQ ID NO.1, 2, 1545-1550. Theo các phương án nhất định, oligonucleotit được cải biến chứa ít nhất là một liên kết giữa các nucleosit được cải biến, ít nhất là một đường cải biến và/hoặc ít nhất là một nucleobazơ được cải biến. Theo các phương án nhất định, liên kết giữa các nucleosit được cải biến là liên kết giữa các nucleosit phosphorothioat, đường cải biến là đường hai vòng hoặc 2'-O-metoxyetyl, và nucleobazơ được cải biến là 5-metylxytosin. Theo các phương án nhất định, oligonucleotit được cải biến chứa đoạn cách quãng bao gồm các đeoxynucleosit được liên kết; đoạn cánh 5' bao gồm các nucleosit được liên kết; và đoạn cánh 3' bao gồm các nucleosit được liên kết, trong đó đoạn cách quãng nằm ngay sát và ở giữa đoạn cánh 5' và đoạn cánh 3' và trong đó mỗi nucleosit của mỗi đoạn cánh chứa đường cải biến.

Theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, oligonucleotit đã cải biến có chiều dài từ 12 đến 30, từ 15 đến 30, từ 15 đến 25, từ 15 đến 24, từ 16 đến 24, từ 17 đến 24, từ 18 đến 24, từ 19 đến 24, từ 20 đến 24, từ 19 đến 22, từ 20 đến 22, từ 16 đến 20, hoặc 17 hoặc 20 nucleosit được liên kết. Theo các phương án nhất định, oligonucleotit đã cải biến bổ sung ít nhất là 80%, 85%, 90%, 95% hoặc 100% với trình tự nucleobazơ bất kỳ

được chỉ ra trong các SEQ ID NO.1, 2, 1545-1550. Theo các phương án nhất định, oligonucleotit đã cải biến chứa ít nhất là một liên kết giữa các nucleosit được cải biến, ít nhất là một đường cải biến và/hoặc ít nhất là một nucleobazơ được cải biến. Theo các phương án nhất định, liên kết giữa các nucleosit được cải biến là liên kết giữa các nucleosit phosphorothioat, đường cải biến là đường hai vòng hoặc 2'-O-metoxyetyl, và nucleobazơ được cải biến là 5-metylxytosin. Theo các phương án nhất định, oligonucleotit được cải biến chứa đoạn cách quãng bao gồm 2'-deoxynucleosit được liên kết; đoạn cánh 5' bao gồm các nucleosit được liên kết; và đoạn cánh 3' bao gồm các nucleosit được liên kết, trong đó đoạn cách quãng nằm ngay sát và ở giữa đoạn cánh 5' và đoạn cánh 3' và trong đó mỗi nucleosit của mỗi đoạn cánh chứa đường cải biến.

Theo phương pháp hoặc việc sử dụng bất kỳ nêu trên, hợp chất chứa hoặc bao gồm oligonucleotit được cải biến có chiều dài từ 14 đến 30 nucleosit được liên kết và có trình tự nucleobazơ chứa trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO.3-1540, trong đó oligonucleotit được cải biến chứa:

đoạn cách quãng bao gồm 2'-deoxynucleosit được liên kết;

đoạn cánh 5' bao gồm các nucleosit được liên kết; và

đoạn cánh 3' bao gồm các nucleosit được liên kết;

trong đó đoạn cách quãng được bố trí ở giữa đoạn cánh 5' và đoạn cánh 3' và trong đó mỗi nucleosit của mỗi đoạn cánh chứa đường cải biến.

Theo phương pháp hoặc việc sử dụng bất kỳ nêu trên, hợp chất chứa hoặc bao gồm oligonucleotit được cải biến có chiều dài từ 16 đến 80 nucleobazơ được liên kết có trình tự nucleobazơ chứa hoặc bao gồm trình tự được chỉ ra trong bất kỳ trong số SEQ ID NO.1016, 1528, 763, 1071, 1147, 1149, 1016, 955, 1195, và 353, trong đó oligonucleotit được cải biến chứa

đoạn cách quãng bao gồm mười đeoxynucleosit được liên kết;

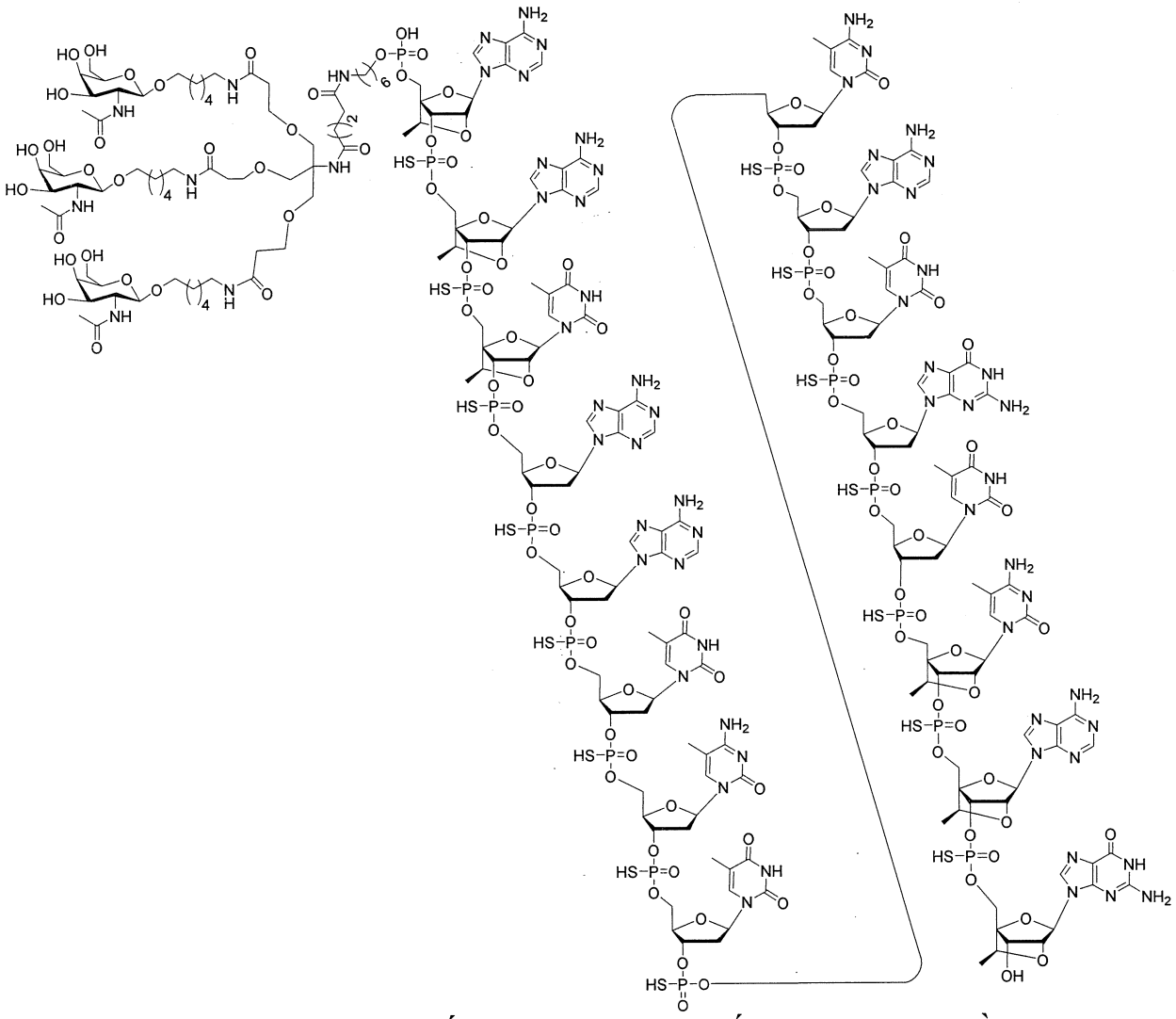
đoạn cánh 5' bao gồm ba nucleosit được liên kết; và

đoạn cánh 3' bao gồm ba nucleosit được liên kết;

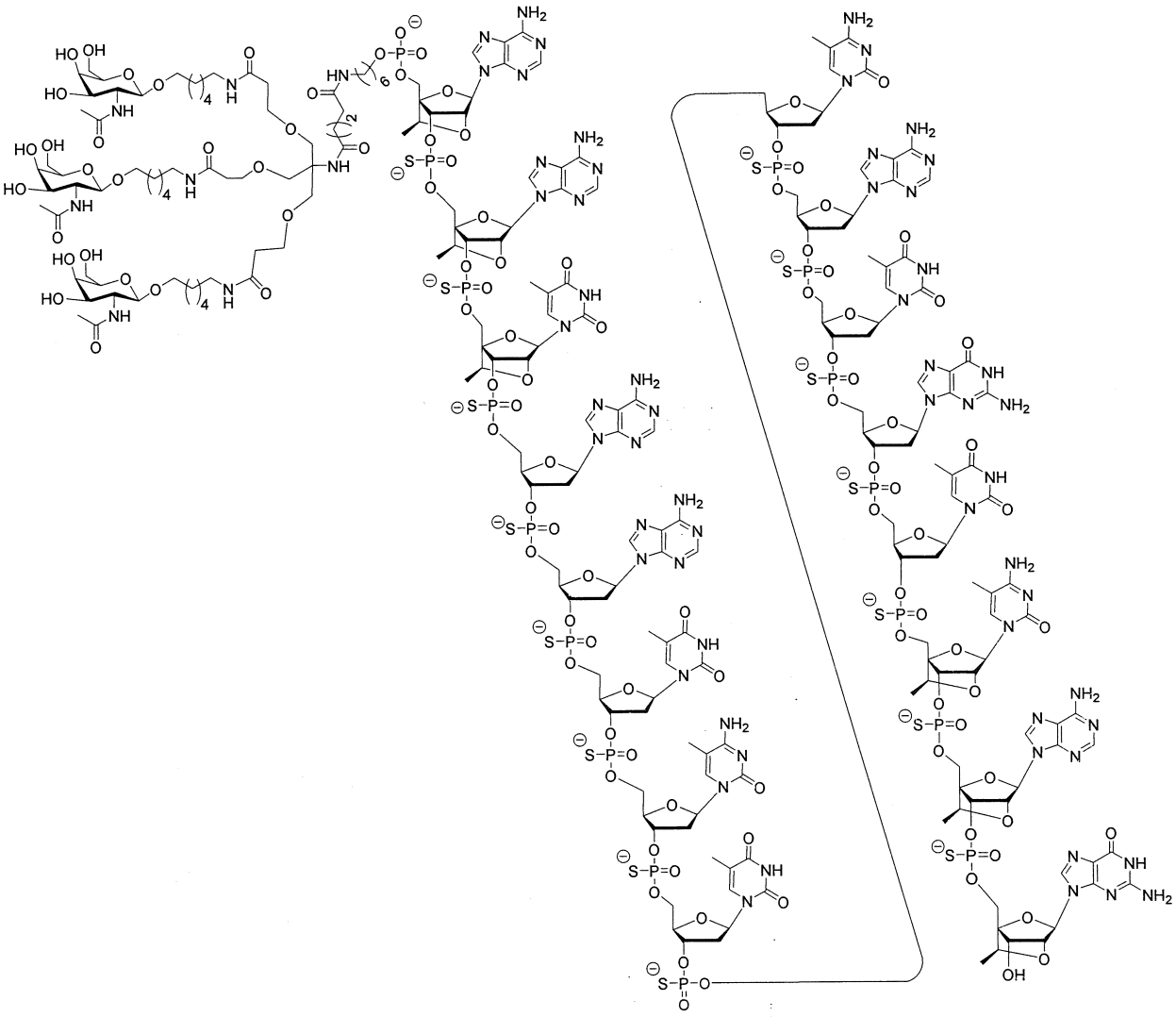
trong đó đoạn cách quãng được bố trí ở giữa đoạn cánh 5' và đoạn cánh 3', trong đó mỗi nucleosit của mỗi đoạn cánh chứa đường cEt; trong đó mỗi liên kết giữa các nucleosit

là liên kết phosphorothioat; trong đó mỗi xytosin là 5-metylxytosin. Theo các phương án nhất định, oligonucleotit được cải biến có chiều dài là 16-80 nucleosit được liên kết. Theo các phương án nhất định, oligonucleotit được cải biến có chiều dài là 16-30 nucleosit được liên kết.

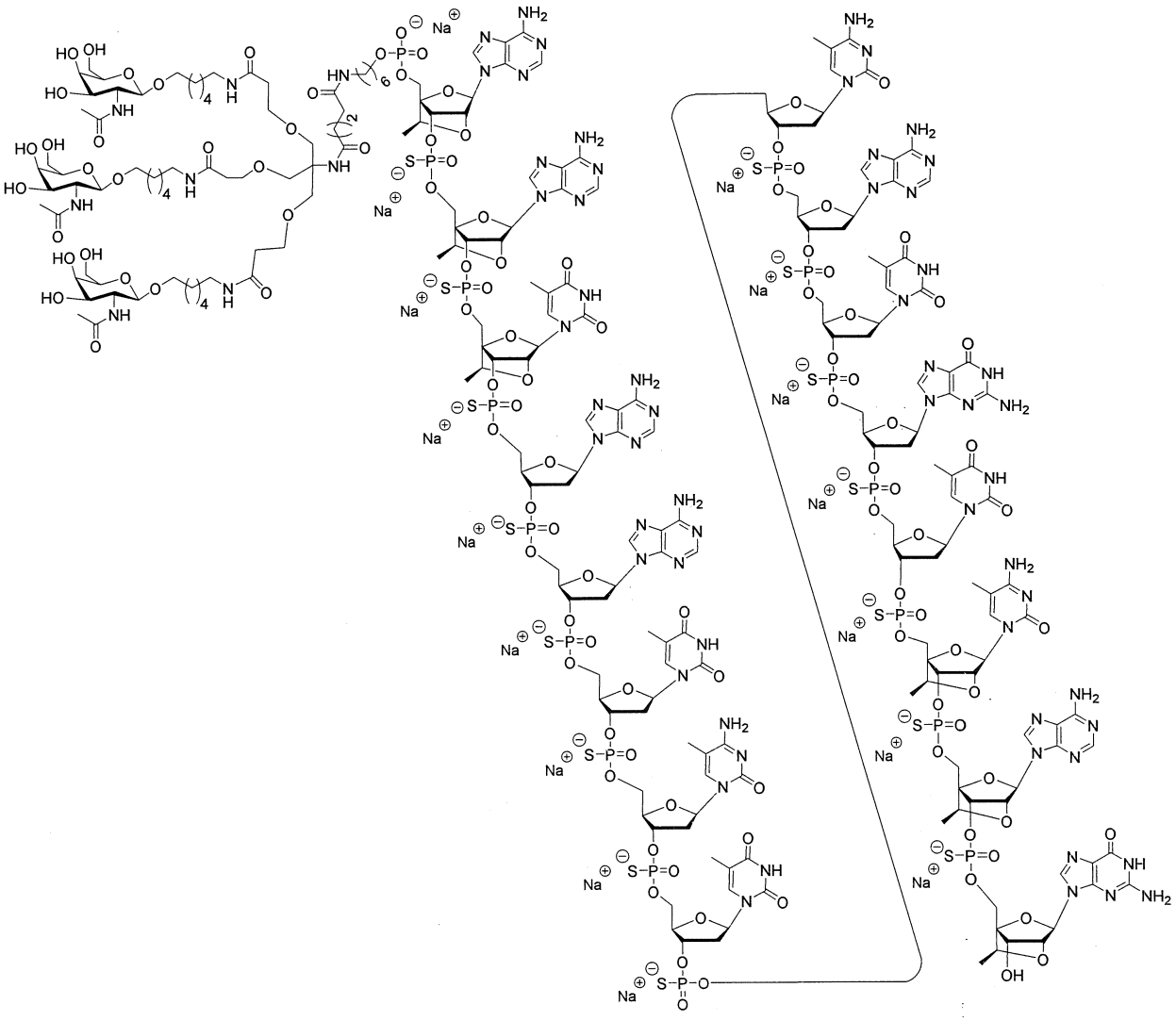
Theo phương pháp hoặc việc sử dụng bất kỳ nêu trên, hợp chất chứa hoặc bao gồm ISIS 863633 hoặc muối của chúng, có cấu trúc hóa học sau đây:



Theo phương pháp hoặc việc sử dụng bất kỳ nêu trên, hợp chất chứa hoặc bao gồm ISIS 863633 hoặc muối của chúng, có cấu trúc hóa học sau đây:



Theo phương pháp hoặc việc sử dụng bất kỳ nêu trên, hợp chất chứa hoặc bao gồm muối natri của ISIS 863633, có cấu trúc hóa học sau đây:



Theo phương pháp hoặc việc sử dụng bất kỳ nêu trên, hợp chất có thể được sử dụng ngoài đường tiêu hóa. Ví dụ, theo các phương án nhất định hợp chất có thể được sử dụng thông qua tiêm hoặc truyền. Sử dụng ngoài đường tiêu hóa bao gồm sử dụng dưới da, tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp, tiêm động mạch, tiêm màng bụng, hoặc tiêm vào nội sọ, ví dụ tiêm vào nội tủy mạc hoặc tiêm vào não thất.

Các hợp chất nhất định

Theo các phương án nhất định, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể là hợp chất đối nghĩa. Theo các phương án nhất định, hợp chất đối nghĩa chứa hoặc bao gồm hợp chất dạng oligome. Theo các phương án nhất định, hợp chất dạng oligome chứa oligonucleotit được cải biến. Theo các phương án nhất định, oligonucleotit được cải biến có trình tự nucleobazơ bổ sung với trình tự nucleobazơ của axit nucleic đích.

Theo các phương án nhất định, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này chứa hoặc bao gồm oligonucleotit được cải biến. Theo các phương án nhất định, oligonucleotit được cải biến có trình tự nucleobazơ bổ sung với trình tự nucleobazơ của axit nucleic đích.

Theo các phương án nhất định, hợp chất hoặc hợp chất đối nghĩa là mạch đơn. Hợp chất mạch đơn hoặc hợp chất đối nghĩa chứa hoặc bao gồm hợp chất dạng oligome. Theo các phương án nhất định, hợp chất dạng oligome này chứa hoặc bao gồm oligonucleotit và tùy ý nhóm tiếp hợp. Theo các phương án nhất định, oligonucleotit là oligonucleotit đối nghĩa. Theo các phương án nhất định, oligonucleotit được cải biến. Theo các phương án nhất định, oligonucleotit của hợp chất đối nghĩa mạch đơn hoặc hợp chất dạng oligome chứa trình tự nucleobazơ tự bổ sung.

Theo các phương án nhất định, hợp chất là hợp chất mạch kép. Hợp chất mạch kép này chứa oligonucleotit được cải biến thứ nhất có vùng bổ sung với axit nucleic đích và oligonucleotit được cải biến thứ hai có vùng bổ sung với oligonucleotit được cải biến thứ nhất. Theo các phương án nhất định, oligonucleotit được cải biến là oligonucleotit ARN. Theo các phương án này, nucleobazơ tymin trong oligonucleotit được cải biến được thay thế bằng nucleobazơ uraxin. Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa nhóm tiếp hợp. Theo các phương án nhất định, một trong số oligonucleotit được cải biến được tiếp hợp. Theo các phương án nhất định, cả hai oligonucleotit được cải biến được tiếp hợp. Theo các phương án nhất định, oligonucleotit được cải biến thứ nhất được tiếp hợp. Theo các phương án nhất định, oligonucleotit được cải biến thứ hai được tiếp hợp. Theo các phương án nhất định, oligonucleotit được cải biến thứ nhất có chiều dài 12-30 nucleosit được liên kết và oligonucleotit được cải biến thứ hai có chiều dài 12-30 nucleosit được liên kết. Theo các phương án nhất định, một trong số oligonucleotit được cải biến có trình tự nucleobazơ chứa ít nhất là 8 nucleobazơ liền kề của trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO.3-1540.

Theo các phương án nhất định, hợp chất đối nghĩa là mạch kép. Hợp chất đối nghĩa mạch kép này chứa hợp chất dạng oligome thứ nhất có vùng bổ sung với axit nucleic đích và hợp chất dạng oligome thứ hai có vùng bổ sung với hợp chất dạng oligome thứ nhất. Hợp chất dạng oligome thứ nhất của hợp chất đối nghĩa mạch kép này thường chứa hoặc bao gồm oligonucleotit được cải biến và tùy ý nhóm tiếp hợp. Oligonucleotit của hợp chất dạng oligome thứ hai của hợp chất đối nghĩa mạch kép này có thể được cải biến hoặc không

được cải biến. Một trong hai hoặc cả hai hợp chất dạng oligome của hợp chất đối nghĩa mạch kép có thể chứa nhóm tiếp hợp. Hợp chất dạng oligome của hợp chất đối nghĩa mạch kép có thể bao gồm nucleosit nhô ra không bổ sung.

Ví dụ về hợp chất mạch đơn và mạch kép bao gồm nhưng không giới hạn ở oligonucleotit, siARN, oligonucleotit hướng đích microARN, và hợp chất ARNi mạch đơn, ví dụ ARN dạng kẹp tóc nhỏ (shARN), siARN mạch đơn (ssARN), và cấu trúc bắt chước microARN.

Theo các phương án nhất định, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có trình tự nucleobazơ mà, khi viết theo chiều từ 5' đến 3', chứa trình tự bổ sung ngược chiều của đoạn đích của axit nucleic đích mà nó được hướng đích đến.

Theo các phương án nhất định, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này chứa oligonucleotit có chiều dài từ 10 đến 30 tiểu đơn vị được liên kết. Theo các phương án nhất định, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này chứa oligonucleotit có chiều dài từ 12 đến 30 tiểu đơn vị được liên kết. Theo các phương án nhất định, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này chứa oligonucleotit có chiều dài từ 12 đến 22 tiểu đơn vị được liên kết. Theo các phương án nhất định, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này chứa oligonucleotit có chiều dài từ 14 đến 30 tiểu đơn vị được liên kết. Theo các phương án nhất định, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này chứa oligonucleotit có chiều dài từ 14 đến 20 tiểu đơn vị được liên kết. Theo các phương án nhất định, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này chứa oligonucleotit có chiều dài từ 15 đến 30 tiểu đơn vị được liên kết. Theo các phương án nhất định, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này chứa oligonucleotit có chiều dài từ 15 đến 20 tiểu đơn vị được liên kết. Theo các phương án nhất định, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này chứa oligonucleotit có chiều dài từ 16 đến 30 tiểu đơn vị được liên kết. Theo các phương án nhất định, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này chứa oligonucleotit có chiều dài từ 16 đến 20 tiểu đơn vị được liên kết. Theo các phương án nhất định, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này chứa oligonucleotit có chiều dài từ 17 đến 30 tiểu đơn vị được liên kết. Theo các phương án nhất định, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này chứa oligonucleotit có chiều dài từ 17 đến 20 tiểu đơn vị được liên kết. Theo các phương án nhất định, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này chứa oligonucleotit có chiều dài từ 18 đến 30 tiểu đơn vị được liên kết. Theo các phương án nhất định, hợp chất được mô tả trong bản

mô tả này chứa oligonucleotit có chiều dài từ 18 đến 21 tiểu đơn vị được liên kết. Theo các phương án nhất định, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này chứa oligonucleotit có chiều dài từ 18 đến 20 tiểu đơn vị được liên kết. Theo các phương án nhất định, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này chứa oligonucleotit có chiều dài từ 20 đến 30 tiểu đơn vị được liên kết. Nói cách khác, các oligonucleotit này lần lượt có chiều dài từ 12 đến 30 tiểu đơn vị được liên kết, từ 14 đến 30 tiểu đơn vị được liên kết, từ 14 đến 20 tiểu đơn vị, từ 15 đến 30 tiểu đơn vị, từ 15 đến 20 tiểu đơn vị, từ 16 đến 30 tiểu đơn vị, từ 16 đến 20 tiểu đơn vị, từ 17 đến 30 tiểu đơn vị, từ 17 đến 20 tiểu đơn vị, từ 18 đến 30 tiểu đơn vị, từ 18 đến 20 tiểu đơn vị, từ 18 đến 21 tiểu đơn vị, từ 20 đến 30 tiểu đơn vị, hoặc từ 12 đến 22 tiểu đơn vị được liên kết. Theo các phương án nhất định, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này chứa oligonucleotit có chiều dài 14 tiểu đơn vị được liên kết. Theo các phương án nhất định, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này chứa oligonucleotit có chiều dài 16 tiểu đơn vị được liên kết. Theo các phương án nhất định, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này chứa oligonucleotit có chiều dài 17 tiểu đơn vị được liên kết. Theo các phương án nhất định, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này chứa oligonucleotit có chiều dài 18 tiểu đơn vị được liên kết. Theo các phương án nhất định, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này chứa oligonucleotit có chiều dài 19 tiểu đơn vị được liên kết. Theo các phương án nhất định, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này chứa oligonucleotit có chiều dài 20 tiểu đơn vị được liên kết. Theo các phương án khác, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này chứa oligonucleotit từ 8 đến 80, từ 12 đến 50, từ 13 đến 30, từ 13 đến 50, từ 14 đến 30, từ 14 đến 50, từ 15 đến 30, từ 15 đến 50, từ 16 đến 30, từ 16 đến 50, từ 17 đến 30, từ 17 đến 50, từ 18 đến 22, từ 18 đến 24, từ 18 đến 30, từ 18 đến 50, từ 19 đến 22, từ 19 đến 30, từ 19 đến 50, hoặc từ 20 đến 30 tiểu đơn vị được liên kết. Theo các phương án nhất định, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này chứa oligonucleotit có chiều dài 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, hoặc 80 tiểu đơn vị được liên kết, hoặc khoảng giá trị xác định bởi hai giá trị bất kỳ trong số các giá trị nêu trên. Theo một số phương án tiểu đơn vị được liên kết là nucleotit, nucleosit, hoặc nucleobazơ.

Theo các phương án nhất định, hợp chất có thể còn chứa các dấu hiệu hoặc thành phần khác, ví dụ nhóm tiếp hợp, mà được gắn vào oligonucleotit. Theo các phương án nhất

định, hợp chất này là hợp chất đối nghĩa. Theo các phương án nhất định, hợp chất này là hợp chất dạng oligome. Trong các phương án mà nhóm tiếp hợp chứa nucleosit (tức là nucleosit mà nối nhóm tiếp hợp với oligonucleotit), nucleosit của nhóm tiếp hợp không được đếm trong chiều dài của oligonucleotit.

Theo các phương án nhất định, hợp chất có thể được cắt ngắn hoặc được cắt cụt. Ví dụ, tiểu đơn vị đơn lẻ có thể được làm khuyết từ đầu 5' (sự cắt cụt 5'), hoặc theo cách khác từ đầu 3' (sự cắt cụt 3'). Hợp chất được cắt ngắn hoặc được cắt cụt hướng đích axit nucleic PCSK9 có thể có hai tiểu đơn vị được làm khuyết từ đầu 5', hoặc theo cách khác có thể có hai tiểu đơn vị được làm khuyết từ đầu 3', của hợp chất. Theo cách khác, các nucleosit được làm khuyết có thể được phân tán trong toàn bộ hợp chất.

Khi tiểu đơn vị bổ sung đơn lẻ có mặt trong hợp chất được kéo dài, tiểu đơn vị bổ sung này có thể nằm ở đầu 5' hoặc 3' của hợp chất. Khi hai hoặc hơn hai tiểu đơn vị bổ sung có mặt, các tiểu đơn vị được bổ sung có thể liền kề với nhau, ví dụ, trong hợp chất có hai tiểu đơn vị được bổ sung vào đầu 5' (sự bổ sung 5'), hoặc theo cách khác vào đầu 3' (sự bổ sung 3'), của hợp chất. Theo cách khác, các tiểu đơn vị được bổ sung có thể được phân tán trong toàn bộ hợp chất.

Có thể làm tăng hoặc giảm chiều dài của hợp chất, ví dụ oligonucleotit, và/hoặc đưa vào bazơ bắt cặp sai lệch mà không làm triệt tiêu hoạt tính (Woolf et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1992, 89:7305-7309; Gautschi *et al. J. Natl. Cancer Inst.* March 2001, 93:463-471; Maher and Dolnick *Nuc. Acid. Res.* 1998, 16:3341-3358). Tuy nhiên, có vẻ như sự thay đổi nhỏ trong trình tự, hóa học và cấu trúc oligonucleotit có thể gây ra sự khác biệt lớn ở một hoặc nhiều tính chất trong số nhiều tính chất cần cho sự phát triển lâm sàng (Seth et al. *J. Med. Chem.* 2009, 52, 10; Egli et al. *J. Am. Chem. Soc.* 2011, 133, 16642).

Theo các phương án nhất định, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này là hợp chất ARN can thiệp (ARNi), mà bao gồm hợp chất ARN mạch kép (còn được đề cập đến dưới dạng ARN can thiệp ngắn hoặc siARN) và hợp chất ARNi mạch đơn (hoặc ssARN). Hợp chất này hoạt động ít nhất là một phần thông qua con đường RISC để làm thoái hóa và/hoặc cô lập axit nucleic đích (do đó, bao gồm hợp chất microARN/bắt chước microARN). Như sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ siARN có nghĩa tương đương với các thuật ngữ khác sử dụng để mô tả các phân tử axit nucleic mà có khả năng làm trung gian cho ARNi

đặc hiệu trình tự, ví dụ ARN can thiệp ngắn (siARN), ARN mạch kép (dsARN), micro-ARN (miARN), ARN dạng cặp tóc ngắn (shARN), oligonucleotit can thiệp ngắn, axit nucleic can thiệp ngắn, oligonucleotit can thiệp ngắn được cải biến, siARN đã cải biến hóa học, ARN làm câm gen sau phiên mã (ptgsARN), và các thuật ngữ khác. Ngoài ra, như sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "ARNi" có nghĩa tương đương với các thuật ngữ khác sử dụng để mô tả sự can thiệp ARN đặc hiệu trình tự, ví dụ làm câm gen sau phiên mã, sự ức chế dịch mã, hoặc biểu sinh.

Theo các phương án nhất định, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể chứa trình tự oligonucleotit bất kỳ hướng đích PCSK9 được mô tả trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, hợp chất có thể là mạch kép. Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa mạch thứ nhất chứa ít nhất là 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, hoặc 20 phần nucleobazơ liền kề gồm trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO.3-1540 và mạch thứ hai. Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa mạch thứ nhất chứa trình tự nucleobazơ bất kỳ trong số các SEQ ID NO.3-1540 và mạch thứ hai. Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa ribonucleotit trong đó mạch thứ nhất có uraxin (U) thay cho tymin (T) trong trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO.3-1540. Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa (i) mạch thứ nhất chứa trình tự nucleobazơ bổ sung với vị trí trên PCSK9 mà trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO.3-1540 được hướng đích, và (ii) mạch thứ hai. Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa một hoặc nhiều đã cải biến nucleotit trong đó vị trí 2' trong đường chứa halogen (ví dụ nhóm flo; 2'-F) hoặc chứa nhóm alkoxy (ví dụ nhóm metoxy; 2'-OMe). Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa ít nhất là một sự cải biến đường 2'-F và ít nhất là một sự cải biến đường 2'-OMe. Theo các phương án nhất định, ít nhất là một sự cải biến đường 2'-F và ít nhất là một sự cải biến đường 2'-OMe được sắp xếp trong kiểu xen kẽ đối với ít nhất là 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, hoặc 20 nucleobazơ liền kề dọc theo mạch của hợp chất dsARN. Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa một hoặc nhiều liên kết giữa các nucleotit liền kề không phải là liên kết phosphođieste có trong tự nhiên. Ví dụ về liên kết này bao gồm liên kết phosphoramit, phosphorothioat, và phosphoređithioat. Hợp chất cũng có thể là các phân tử axit nucleic đã cải biến hóa học như hướng dẫn trong Bằng Sáng Chế Mỹ Số 6,673,661. Theo các phương án khác, hợp chất chứa một hoặc hai mạch có mũ, như được bộc lộ, ví dụ, bởi WO 00/63364, nộp ngày 19 tháng 4 năm 2000.

Theo các phương án nhất định, mạch thứ nhất của hợp chất là mạch giữ lại siARN và mạch thứ hai của hợp chất là mạch bị phân hủy siARN. Theo các phương án nhất định, mạch thứ hai của hợp chất bổ sung với mạch thứ nhất. Theo các phương án nhất định, mỗi mạch của hợp chất có chiều dài là 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, hoặc 23 nucleosit được liên kết. Theo các phương án nhất định, mạch thứ nhất hoặc thứ hai của hợp chất có thể chứa nhóm tiếp hợp.

Theo các phương án nhất định, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể chứa trình tự oligonucleotit bất kỳ hướng đích PCSK9 được mô tả trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, hợp chất là hợp chất mạch đơn. Theo các phương án nhất định, hợp chất này là hợp chất ARNi mạch đơn (ssARNi). Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa ít nhất là 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, hoặc 20 phần nucleobazơ liền kề gồm trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO.3-1540. Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa trình tự nucleobazơ bất kỳ trong số các SEQ ID NO.3-1540. Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa ribonucleotit trong đó uraxin (U) thay cho tymin (T) trong trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO.3-1540. Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa trình tự nucleobazơ bổ sung với vị trí trên PCSK9 mà trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO.3-1540 được hướng đích. Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa một hoặc nhiều đã cải biến nucleotit trong đó vị trí 2' trong đường chứa halogen (ví dụ nhóm flo; 2'-F) hoặc chứa nhóm alkoxy (ví dụ nhóm metoxy; 2'-OMe). Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa ít nhất là một sự cải biến đường 2'-F và ít nhất là một sự cải biến đường 2'-OMe. Theo các phương án nhất định, ít nhất là một sự cải biến đường 2'-F và ít nhất là một sự cải biến đường 2'-OMe được sắp xếp trong kiểu xen kẽ đối với ít nhất là 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, hoặc 20 nucleobazơ liền kề dọc theo mạch của hợp chất. Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa một hoặc nhiều liên kết giữa các nucleotit liền kề không phải là liên kết phosphođieste có trong tự nhiên. Ví dụ về liên kết này bao gồm liên kết phosphoramit, phosphorothioat, và phosphorođithioat. Hợp chất cũng có thể là các phân tử axit nucleic đã cải biến hóa học như hướng dẫn trong Bằng Sáng Chế Mỹ Số 6,673,661. Theo các phương án khác, hợp chất chứa mạch có mũ, như được bộc lộ, ví dụ, bởi WO 00/63364, nộp ngày 19 tháng 4 năm 2000. Theo các phương án nhất định, hợp chất bao gồm 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, hoặc 23 nucleosit được liên kết. Theo các phương án nhất định, hợp chất có thể chứa nhóm tiếp hợp.

Theo các phương án nhất định, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này chứa oligonucleotit được cải biến. Coligonucleotit được cải biến nhất định có một hoặc nhiều tâm bất đối xứng và do đó mang lại sự tăng lên của chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, và các cấu hình đồng phân lập thể khác có thể được xác định, về mặt hóa học lập thể tuyệt đối, là (R) hoặc (S), là α hoặc β ví dụ đối với anome đường, hoặc là (D) hoặc (L) ví dụ đối với axit amin v.v. Được bao gồm trong oligonucleotit được cải biến theo sáng chế là tất cả các chất đồng phân có thể có này, bao gồm các dạng triệt quang và tinh khiết về mặt quang học của chúng, trừ khi có chỉ dẫn khác. Tương tự, tất cả các chất đồng phân cis và trans và các dạng hỗ biến cũng được bao gồm.

Hợp chất được mô tả trong bản mô tả này bao gồm các biến đổi trong đó một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế bằng đồng vị không có hoạt tính phóng xạ hoặc đồng vị phóng xạ của nguyên tố được chỉ ra. Ví dụ, hợp chất trong bản mô tả này mà chứa nguyên tử hyđro bao hàm tất cả các dạng thế đơ te ri có thể có đối với mỗi nguyên tử hyđro ^{1}H. Các dạng thế đồng vị bao hàm bởi hợp chất trong bản mô tả này bao gồm nhưng không giới hạn ở: ^{2}H hoặc ^{3}H thay cho ^{1}H, ^{13}C hoặc ^{14}C thay cho ^{12}C, ^{15}N thay cho ^{14}N, ^{17}O hoặc ^{18}O thay cho ^{16}O, và ^{33}S, ^{34}S, ^{35}S, hoặc ^{36}S thay cho ^{32}S. Theo các phương án nhất định, các dạng thế đồng vị không có hoạt tính phóng xạ có thể mang lại tính chất mới cho hợp chất mà có lợi để sử dụng làm công cụ trị liệu hoặc nghiên cứu. Theo các phương án nhất định, các dạng thế đồng vị phóng xạ có thể tạo ra hợp chất thích hợp cho mục đích nghiên cứu hoặc chẩn đoán ví dụ thử nghiệm chụp ảnh.

Các cơ chế nhất định

Theo các phương án nhất định, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này chứa hoặc bao gồm oligonucleotit được cải biến. Theo các phương án nhất định, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này là hợp chất đối nghĩa. Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa hợp chất dạng oligome. Theo các phương án nhất định, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có khả năng lai hóa với axit nucleic đích, dẫn đến ít nhất là một hoạt tính đối nghĩa. Theo các phương án nhất định, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này ảnh hưởng một cách chọn lọc đến một hoặc nhiều axit nucleic đích. Hợp chất này chứa trình tự nucleobazơ mà lai hóa với một hoặc nhiều axit nucleic đích, dẫn đến một hoặc nhiều hoạt tính đối nghĩa mong muốn và không lai hóa với một hoặc nhiều axit nucleic không phải đích hoặc không

lai hóa với một hoặc nhiều axit nucleic không phải đích theo cách mà dẫn đến hoạt tính đối nghĩa không mong muốn đáng kể.

Trong các hoạt tính đối nghĩa nhất định, sự lai hóa của hợp chất được mô tả trong bản mô tả này với axit nucleic đích dẫn đến sự tuyển mộ của protein mà phân cắt axit nucleic đích. Ví dụ, hợp chất nhất định được mô tả trong bản mô tả này dẫn đến sự phân cắt qua trung gian ARNaza H của axit nucleic đích. ARNaza H là enđonucleaza tế bào mà phân cắt mạch ARN của bộ đôi ARN:ADN. ADN trong bộ đôi ARN:ADN này cần phải là ADN không được cải biến. Theo các phương án nhất định, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này đủ "giống ADN" để mang lại hoạt tính ARNaza H. Ngoài ra, theo các phương án nhất định, một hoặc nhiều nucleosit không giống ADN trong cách quãng của gapme được chấp nhận.

Trong các hoạt tính đối nghĩa nhất định, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này hoặc một phần của hợp chất được tải vào phức hợp làm câm gây ra bởi ARN (RISC), cuối cùng dẫn đến sự phân cắt của axit nucleic đích. Ví dụ, các hợp chất nhất định được mô tả trong bản mô tả này dẫn đến sự phân cắt của axit nucleic đích bởi Argonaute. Hợp chất mà được tải vào RISC là hợp chất ARNi. Hợp chất ARNi có thể là mạch kép (siARN) hoặc mạch đơn (ssARN).

Theo các phương án nhất định, sự lai hóa của hợp chất được mô tả trong bản mô tả này với axit nucleic đích không dẫn đến sự tuyển mộ của protein mà phân cắt axit nucleic đích đó. Theo các phương án nhất định, sự lai hóa của hợp chất với axit nucleic đích dẫn đến sự thay đổi của sự ghép nối của axit nucleic đích. Theo các phương án nhất định, sự lai hóa của hợp chất với axit nucleic đích dẫn đến sự ức chế của tương tác liên kết giữa axit nucleic đích và protein hoặc axit nucleic khác. Theo các phương án nhất định, sự lai hóa của hợp chất với axit nucleic đích dẫn đến sự thay đổi của sự dịch mã của axit nucleic đích.

Hoạt tính đối nghĩa có thể được quan sát trực tiếp hoặc gián tiếp. Theo các phương án nhất định, sự quan sát hoặc sự phát hiện của hoạt tính đối nghĩa bao gồm sự quan sát hoặc sự phát hiện của sự thay đổi ở lượng axit nucleic đích hoặc protein được mã hóa bởi axit nucleic đích này, sự thay đổi ở tỷ lệ của các biến thể ghép nối của axit nucleic hoặc protein, và/hoặc sự thay đổi kiểu hình ở tế bào hoặc động vật.

Axit nucleic đích, vùng đích và trình tự nucleotit

Theo các phương án nhất định, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này chứa hoặc bao gồm oligonucleotit chứa vùng mà bổ sung với axit nucleic đích. Theo các phương án nhất định, axit nucleic đích là phân tử ARN tổng hợp nội sinh. Theo các phương án nhất định, axit nucleic đích mã hóa cho protein. Theo các phương án nhất định, axit nucleic đích được chọn từ: mARN và tiền mARN, bao gồm các vùng intron, exon và không dịch mã. Theo các phương án nhất định, ARN đích là mARN. Theo các phương án nhất định, axit nucleic đích là tiền mARN. Theo các phương án nhất định, vùng đích hoàn toàn ở trong intron. Theo các phương án nhất định, vùng đích kéo dài qua chỗ nối intron/extron. Theo các phương án nhất định, vùng đích có ít nhất là 50% ở trong intron.

Trình tự nucleotit mà mã hóa cho PCSK9 bao gồm, mà không giới hạn ở, các trình tự sau đây: Mã Số Truy Cập RefSEQ No. GENBANK NM_174936.3 (SEQ ID NO.1), Mã Số Truy Cập GENBANK NC_000001.11 được cắt cụt từ nucleotit 55036001 đến 55068000 (SEQ ID NO.2), Mã Số Truy Cập GENBANK AK124635.1 (SEQ ID NO.1545), Mã Số Truy Cập GENBANK NT_032977.8 được cắt cụt từ nucleotit 25475000 đến 25504000 (SEQ ID NO.1546), Mã Số Truy Cập GENBANK DA092236.1 (SEQ ID NO.1547), Mã Số Truy Cập GENBANK DA803830.1 (SEQ ID NO.1548), Mã Số Truy Cập GENBANK DC352135.1 (SEQ ID NO.1549), và Mã Số Truy Cập GENBANK NR_110451.1 (SEQ ID NO.1550).

Sự lai hóa

Theo một số phương án, sự lai hóa xảy ra giữa hợp chất bộc lộ trong bản mô tả này và axit nucleic PCSK9. Cơ chế chung nhất của sự lai hóa gồm liên kết hyđro (ví dụ, liên kết hyđro Watson-Crick, Hoogsteen hoặc Hoogsteen ngược) giữa các nucleobazơ bổ sung của các phân tử axit nucleic.

Sự lai hóa có thể xảy ra trong các điều kiện thay đổi. Điều kiện lai hóa phụ thuộc vào trình tự và được xác định bởi bản chất và chế phẩm của các phân tử axit nucleic cần được lai hóa.

Phương pháp xác định liệu trình tự có thể lai hóa đặc hiệu với axit nucleic đích hay không được biết rõ trong lĩnh vực. Theo các phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế có thể lai hóa đặc hiệu với axit nucleic PCSK9.

Tính bổ sung

Oligonucleotit được cho là bổ sung với axit nucleic khác khi trình tự nucleobazơ của oligonucleotit này hoặc một hoặc nhiều vùng của chúng bắt cặp với trình tự nucleobazơ của oligonucleotit khác hoặc axit nucleic hoặc một hoặc nhiều vùng của chúng khi hai trình tự nucleobazơ này được sắp xếp thẳng hàng theo chiều ngược nhau. Sự bắt cặp nucleobazơ hoặc các nucleobazơ bổ sung, như được mô tả trong bản mô tả này, giới hạn ở các cặp sau đây: ađenin (A) và tymin (T), ađenin (A) và uraxin (U), xytosin (C) và guanin (G), và 5-metyl xytosin (mC) và guanin (G) trừ khi có chỉ dẫn khác. Các oligonucleotit và/hoặc axit nucleic bổ sung không cần phải có sự bổ sung nucleobazơ ở mỗi nucleosit và có thể bao gồm một hoặc nhiều sự bắt cặp sai lệch nucleobazơ. Oligonucleotit là bổ sung hoàn toàn hoặc bổ sung 100% khi oligonucleotit này có sự bắt cặp nucleobazơ ở mỗi nucleosit không có bất kỳ sự bắt cặp sai lệch nucleobazơ nào.

Theo các phương án nhất định, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này chứa hoặc bao gồm oligonucleotit được cải biến. Theo các phương án nhất định, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này là hợp chất đối nghĩa. Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa hợp chất dạng oligome. Các nucleobazơ không bổ sung giữa hợp chất và axit nucleic PCSK9 có thể được dung nạp với điều kiện là hợp chất vẫn có thể lai hóa đặc hiệu với axit nucleic đích. Hơn nữa, hợp chất có thể lai hóa trên một hoặc nhiều đoạn của axit nucleic PCSK9 sao cho các đoạn xen kẽ hoặc liền kề không tham gia vào sự kiện lai hóa (ví dụ, cấu trúc vòng, sự bắt cặp sai lệch hoặc cấu trúc dạng kẹp tóc).

Theo các phương án nhất định, hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này, hoặc phần được chỉ định của chúng, là, ít nhất là, hoặc lên đến 70%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc 100% bổ sung với axit nucleic PCSK9, vùng đích, đoạn đích, hoặc phần được chỉ định của chúng. Theo các phương án nhất định, hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này, hoặc phần được chỉ định của chúng, bổ sung từ 70% đến 75%, từ 75% đến 80%, từ 80% đến 85%, từ 85% đến 90%, từ 90% đến 95%, từ 95% đến 100%, hoặc số bất kỳ được bố trí ở giữa các khoảng giá trị này, với axit nucleic PCSK9, vùng đích, đoạn đích, hoặc phần được chỉ định của chúng. Mức độ bổ sung theo tỉ lệ phần trăm của hợp chất với axit nucleic đích có thể được xác định bằng cách sử dụng phương pháp thông thường.

Ví dụ, hợp chất trong đó 18 trong số 20 nucleobazơ của hợp chất bổ sung với vùng đích, và do đó sẽ lai hóa đặc hiệu, thể hiện mức độ bổ sung 90 phần trăm. Trong ví dụ này, các nucleobazơ không bổ sung còn lại có thể được cụm lại hoặc được xen kẽ với các nucleobazơ bổ sung và không cần phải liền kề với nhau hoặc với các nucleobazơ bổ sung. Như vậy, hợp chất mà có chiều dài 18 nucleobazơ có bốn nucleobazơ không bổ sung mà được củng cố bên cạnh bởi hai vùng có mức độ bổ sung hoàn toàn với axit nucleic đích sẽ có mức độ bổ sung nói chung 77,8% với axit nucleic đích. Mức độ bổ sung theo tỉ lệ phần trăm của hợp chất với vùng của axit nucleic đích có thể được xác định một cách thông thường bằng cách sử dụng các chương trình BLAST (công cụ tra cứu sắp xếp thẳng hàng cục bộ cơ bản) và các chương trình PowerBLAST đã biết trong lĩnh vực (Altschul *et al.*, *J. Mol. Biol.*, 1990, 215, 403 410; Zhang and Madden, Genome Res., 1997, 7, 649 656). Tỉ lệ phần trăm của độ tương đồng, độ giống trình tự hoặc mức độ bổ sung, có thể được xác định bằng, ví dụ, chương trình Gap (Gói Phân Tích Trình Tự Wisconsin, Phiên Bản 8 Cho Unix, Genetics Computer Group, University Research Park, Madison Wis.), bằng cách sử dụng cài đặt mặc định, mà sử dụng thuật toán của Smith và Waterman (Adv. Appl. Math., 1981, 2, 482 489).

Theo các phương án nhất định, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, hoặc phần được chỉ định của chúng, bổ sung hoàn toàn (tức là bổ sung 100%) với axit nucleic đích, hoặc phần được chỉ định của chúng. Ví dụ, hợp chất có thể là bổ sung hoàn toàn với axit nucleic PCSK9, hoặc vùng đích, hoặc đoạn đích hoặc trình tự đích của chúng. Như sử dụng trong bản mô tả này, "bổ sung hoàn toàn" được sử dụng trong bản mô tả để chỉ mỗi nucleobazơ của hợp chất bổ sung với nucleobazơ tương ứng của axit nucleic đích. Ví dụ, hợp chất 20 nucleobazơ là bổ sung hoàn toàn với trình tự đích mà dài 400 nucleobazơ, ngay cả khi có phần 20 nucleobazơ tương ứng của axit nucleic đích mà bổ sung hoàn toàn với hợp chất này. Bổ sung hoàn toàn cũng có thể được sử dụng khi đề cập đến phần được chỉ định của axit nucleic thứ nhất và /hoặc thứ hai. Ví dụ, phần 20 nucleobazơ của hợp chất 30 nucleobazơ có thể là "bổ sung hoàn toàn" với trình tự đích mà dài 400 nucleobazơ. Phần 20 nucleobazơ của hợp chất 30 nucleobazơ bổ sung hoàn toàn với trình tự đích nếu trình tự đích có phần 20 nucleobazơ tương ứng trong đó mỗi nucleobazơ bổ sung với phần 20 nucleobazơ của hợp chất. Cùng lúc đó, toàn bộ hợp chất 30 nucleobazơ có thể bổ sung hoàn

toàn hoặc không bổ sung hoàn toàn với trình tự đích, tùy thuộc vào việc 10 nucleobazơ còn lại của hợp chất cũng bổ sung với trình tự đích hay không.

Theo các phương án nhất định, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này chứa một hoặc nhiều nucleobazơ bị bắt cặp sai lệch tương quan với axit nucleic đích. Theo các phương án nhất định, hoạt tính đối nghĩa so với đích được làm giảm bởi sự bắt cặp sai lệch này, nhưng hoạt tính đối với chất không phải đích được làm giảm với lượng lớn hơn. Do đó, theo các phương án nhất định mức độ chọn lọc của hợp chất được cải thiện. Theo các phương án nhất định, sự bắt cặp sai lệch được định vị đặc hiệu ở trong oligonucleotit có cấu trúc gapme. Theo các phương án nhất định, sự bắt cặp sai lệch là ở vị trí 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 từ đầu 5' của vùng cách quãng. Theo các phương án nhất định, sự bắt cặp sai lệch là ở vị trí 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, hoặc 1 từ đầu 3' của vùng cách quãng. Theo các phương án nhất định, sự bắt cặp sai lệch là ở vị trí 1, 2, 3, hoặc 4 từ đầu 5' của vùng cánh. Theo các phương án nhất định, sự bắt cặp sai lệch là ở vị trí 4, 3, 2, hoặc 1 từ đầu 3' của vùng cánh. Theo các phương án nhất định, sự bắt cặp sai lệch được định vị đặc hiệu ở trong oligonucleotit không có cấu trúc gapme. Theo các phương án nhất định, sự bắt cặp sai lệch là ở vị trí 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, hoặc 12 từ đầu 5' của oligonucleotit. Theo các phương án nhất định, sự bắt cặp sai lệch là ở vị trí, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, hoặc 12 từ đầu 3' của oligonucleotit.

Vị trí của các nucleobazơ không bổ sung có thể là ở đầu 5' hoặc đầu 3' của hợp chất. Theo cách khác, nucleobazơ hoặc các nucleobazơ không bổ sung có thể là ở vị trí bên trong của hợp chất. Khi hai hoặc hơn hai nucleobazơ không bổ sung có mặt, chúng có thể ở liền kề (tức là được liên kết) hoặc không liền kề. Theo một phương án, các nucleobazơ không bổ sung nằm trong đoạn cánh của oligonucleotit gapme.

Theo các phương án nhất định, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này mà có chiều dài là, hoặc lên đến 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, hoặc 20 nucleobazơ chứa không nhiều hơn 4, không nhiều hơn 3, không nhiều hơn 2, hoặc không nhiều hơn 1 nucleobazơ không bổ sung tương quan với axit nucleic đích, ví dụ axit nucleic PCSK9, hoặc phần được chỉ định của chúng.

Theo các phương án nhất định, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này mà có chiều dài là, hoặc lên đến 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, hoặc 30 nucleobazơ chứa không nhiều hơn 6, không nhiều hơn 5, không nhiều hơn

4, không nhiều hơn 3, không nhiều hơn 2, hoặc không nhiều hơn 1 nucleobazơ không bổ sung tương quan với axit nucleic đích, ví dụ axit nucleic PCSK9, hoặc phần được chỉ định của chúng.

Theo các phương án nhất định, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này cũng bao gồm các hợp chất mà bổ sung với phần của axit nucleic đích. Như sử dụng trong bản mô tả này, "phần" được sử dụng trong bản mô tả để chỉ số lượng xác định của các nucleobazơ liền kề (tức là được liên kết) ở trong vùng hoặc đoạn của axit nucleic đích. "Phần" cũng có thể được sử dụng trong bản mô tả để chỉ số lượng xác định của các nucleobazơ liền kề của hợp chất. Theo các phương án nhất định,-hợp chất, bổ sung với ít nhất là phần 8 nucleobazơ của đoạn đích. Theo các phương án nhất định, hợp chất bổ sung với ít nhất là phần 9 nucleobazơ của đoạn đích. Theo các phương án nhất định, hợp chất bổ sung với ít nhất là phần 10 nucleobazơ của đoạn đích. Theo các phương án nhất định, hợp chất bổ sung với ít nhất là phần 11 nucleobazơ của đoạn đích. Theo các phương án nhất định, hợp chất bổ sung với ít nhất là phần 12 nucleobazơ của đoạn đích. Theo các phương án nhất định, hợp chất bổ sung với ít nhất là phần 13 nucleobazơ của đoạn đích. Theo các phương án nhất định, hợp chất bổ sung với ít nhất là phần 14 nucleobazơ của đoạn đích. Theo các phương án nhất định, hợp chất bổ sung với ít nhất là phần 15 nucleobazơ của đoạn đích. Theo các phương án nhất định, hợp chất bổ sung với ít nhất là phần 16 nucleobazơ của đoạn đích. Cũng được dự tính là hợp chất mà bổ sung với ít nhất là phần 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, hoặc nhiều nucleobazơ hơn của đoạn đích, hoặc khoảng giá trị xác định bởi hai giá trị bất kỳ trong số các giá trị này.

Độ tương đồng

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể có độ tương đồng theo tỉ lệ phần trăm xác định với trình tự nucleotit cụ thể, SEQ ID NO., hoặc hợp chất được thể hiện bởi số ION cụ thể, hoặc phần của chúng. Theo các phương án nhất định, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này là hợp chất đối nghĩa hoặc hợp chất dạng oligome. Theo các phương án nhất định, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này là oligonucleotit được cải biến. Như sử dụng trong bản mô tả này, hợp chất tương đồng với trình tự bộc lộ trong bản mô tả này nếu nó có cùng khả năng bắt cặp nucleobazơ. Ví dụ, ARN mà chứa uraxin thay cho tymiđin trong trình tự ADN

được bộc lộ sẽ được coi là tương đồng với trình tự ADN vì cả uraxin và tymiđin đều bắt cặp với ađenin. Các phiên bản được cắt ngắn và được kéo dài của hợp chất được mô tả trong bản mô tả này cũng như là hợp chất có các bazơ không tương đồng tương quan với hợp chất theo sáng chế cũng được tự tính. Các bazơ không tương đồng có thể liền kề với nhau hoặc phân tán trong toàn bộ hợp chất. Độ tương đồng theo tỉ lệ phần trăm của hợp chất được tính theo số lượng của bazơ mà có sự bắt cặp bazơ tương đồng tương quan với trình tự mà nó được so sánh với.

Theo các phương án nhất định, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, hoặc phần của chúng, tương đồng, hoặc ít nhất là, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% hoặc 100% với một hoặc nhiều hợp chất hoặc SEQ ID NO., hoặc phần của chúng, bộc lộ trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này tương đồng khoảng 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%, hoặc tỉ lệ phần trăm bất kỳ giữa các giá trị này, với trình tự nucleotit cụ thể, SEQ ID NO., hoặc hợp chất được thể hiện bởi số ION cụ thể, hoặc phần của chúng, trong đó hợp chất chứa oligonucleotit có một hoặc nhiều nucleobazơ bị bắt cặp sai lệch. Theo các phương án nhất định, sự bắt cặp sai lệch là ở vị trí 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, hoặc 12 từ đầu 5' của oligonucleotit. Theo các phương án nhất định, sự bắt cặp sai lệch là ở vị trí, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, hoặc 12 từ đầu 3' của oligonucleotit.

Theo các phương án nhất định, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này chứa hoặc bao gồm hợp chất đối nghĩa. Theo các phương án nhất định, phần của hợp chất đối nghĩa được so sánh với phần có chiều dài ngang bằng của axit nucleic đích. Theo các phương án nhất định, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, hoặc 25 phần nucleobazơ được so sánh với phần có chiều dài ngang bằng của axit nucleic đích.

Theo các phương án nhất định, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này chứa hoặc bao gồm oligonucleotit. Theo các phương án nhất định, phần của oligonucleotit được so sánh với phần có chiều dài ngang bằng của axit nucleic đích. Theo các phương án nhất định, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, hoặc 25 phần nucleobazơ được so sánh với phần có chiều dài ngang bằng của axit nucleic đích.

Các hợp chất đã cải biến nhất định

Theo các phương án nhất định, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này chứa hoặc bao gồm các oligonucleotit bao gồm các nucleosit được liên kết. Các oligonucleotit có thể là các oligonucleotit (ARN hoặc ADN) không cải biến hoặc có thể là các oligonucleotit cải biến. Oligonucleotit được cải biến chứa ít nhất là một sự cải biến tương quan với ARN hoặc ADN chưa cải biến (tức là, chứa ít nhất là một nucleosit đã cải biến (chứa gốc đường được cải biến và/hoặc nucleobazơ được cải biến) và/hoặc ít nhất là một liên kết giữa các nucleosit được cải biến).

A.Nucleosit đã cải biến

Các nucleosit cải biến chứa gốc đường cải biến hoặc nucleobazơ cải biến hoặc cả gốc đường cải biến và nucleobazơ cải biến.

1.Các gốc đường đã cải biến

Theo các phương án nhất định, các gốc đường là các gốc đường cải biến không phải hai vòng. Theo các phương án nhất định, các gốc đường cải biến là các gốc đường hai vòng hoặc ba vòng. Theo các phương án nhất định, các gốc đường cải biến là các chất thay thế đường. Các chất thay thế đường này có thể chứa một hoặc nhiều lần thế tương ứng với các chất thay thế của các loại gốc đường cải biến khác.

Theo các phương án nhất định, các gốc đường cải biến là các gốc đường cải biến không có hai vòng chứa vòng furanosyl với một hoặc nhiều phần tử thế không vòng, bao gồm nhưng không giới hạn ở các phần tử thế ở các vị trí 2', 4', và/hoặc 5'. Theo các phương án nhất định một hoặc nhiều phần tử thế không vòng của các gốc đường cải biến không có hai vòng được phân nhánh. Các ví dụ về nhóm thế 2' thích hợp đối với các gốc đường cải biến không phải hai vòng bao gồm nhưng không giới hạn ở: 2'-F, 2'-OCH_3 ("oMe" hoặc "o-metyl"), và 2'-$O(CH_2)_2OCH_3$ ("MOE"). Theo các phương án nhất định, nhóm thế 2' được chọn trong số: halo, allyl, amino, aziđo, SH, CN, OCN, CF_3, OCF_3, O-C_1-C_{10} alkoxy, O-C_1-C_{10} alkoxy được thế, O-C_1-C_{10} alkyl, O-C_1-C_{10} alkyl được thế, S-alkyl, N(R_m)-alkyl, O-alkenyl, S-alkenyl, N(R_m)-alkenyl, O-alkynyl, S-alkynyl, N(R_m)-alkynyl, O-alkylenyl-O-alkyl, alkynyl, alkaryl, aralkyl, O-alkaryl, O-aralkyl, $O(CH_2)_2SCH_3$, $O(CH_2)_2ON(R_m)(R_n)$ hoặc $OCH_2C(=O)$-$N(R_m)(R_n)$, trong đó mỗi R_m và R_n, một cách độc lập, là H, nhóm bảo vệ amino, hoặc C_1-C_{10} alkyl được thế hoặc không được thế, và nhóm thế 2' được mô tả trong Cook et al., U.S. 6,531,584; Cook et al., U.S.

5,859,221; và Cook et al., U.S. 6,005,087. Các phương án nhất định của các nhóm thế 2' này có thể được thế thêm bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn trong số: hyđroxyl, amino, alkoxy, carboxy, benzyl, phenyl, nitro (NO_2), thiol, thioalkoxy, thioalkyl, halogen, alkyl, aryl, alkenyl và alkynyl. Các ví dụ về nhóm thế 4' thích hợp cho các gốc đường cải biến không phải hai vòng mạch thẳng bao gồm nhưng không giới hạn ở alkoxy (*ví dụ*, metoxy), alkyl, và các nhóm được mô tả trong Manoharan et al., WO 2015/106128. Các ví dụ về nhóm thế 5' thích hợp đối với các gốc đường cải biến không phải hai vòng bao gồm nhưng không giới hạn ở: 5'-metyl (R hoặc S), 5'-vinyl, và 5'-metoxy. Theo các phương án nhất định, đường cải biến không phải hai vòng chứa nhiều hơn một phần tử thế đường không bắc cầu, ví dụ, các gốc đường 2'-F-5'-metyl và các gốc đường cải biến và các nucleosit được cải biến được mô tả trong Migawa et al., US2010/190837 và Rajeev et al., US2013/0203836.

Theo các phương án nhất định, nucleosit được thế 2' hoặc nucleosit cải biến không phải hai vòng 2' chứa gốc đường chứa nhóm thế 2' mạch thẳng được chọn từ: F, NH_2, N_3, OCF_3, OCH_3, $O(CH_2)_3NH_2$, $CH_2CH{=}CH_2$, $OCH_2CH{=}CH_2$, $OCH_2CH_2OCH_3$, $O(CH_2)_2SCH_3$, $O(CH_2)_2ON(R_m)(R_n)$, $O(CH_2)_2O(CH_2)_2N(CH_3)_2$, và axetamit được thế N ($OCH_2C(=O)$-$N(R_m)(R_n)$), trong đó mỗi R_m và R_n, một cách độc lập, là H, nhóm bảo vệ amino, hoặc C_1-C_{10} alkyl được thế hoặc không được thế.

Theo các phương án nhất định, nucleosit được thế 2' hoặc nucleosit cải biến không phải hai vòng 2' chứa gốc đường chứa nhóm thế 2' mạch thẳng được chọn từ: F, OCF_3, OCH_3, $OCH_2CH_2OCH_3$, $O(CH_2)_2SCH_3$, $O(CH_2)_2ON(CH_3)_2$, $O(CH_2)_2O(CH_2)_2N(CH_3)_2$, và $OCH_2C(=O)$-$N(H)CH_3$ ("NMA").

Theo các phương án nhất định, nucleosit được thế 2' hoặc nucleosit cải biến không phải hai vòng 2' chứa gốc đường chứa nhóm thế 2' mạch thẳng được chọn từ: F, OCH_3, và $OCH_2CH_2OCH_3$.

Nucleosit chứa các gốc đường cải biến, ví dụ các gốc đường cải biến không có hai vòng, được đề cập đến bởi (các) vị trí của sự thế trên gốc đường của nucleosit. Ví dụ, nucleosit chứa các gốc đường được thế 2' hoặc được cải biến 2 được đề cập đến dưới dạng nucleosit được thế 2' hoặc nucleosit được cải biến 2.

Các gốc đường được cải biến nhất định chứa phần tử thế đường bắc cầu mà tạo thành vòng thứ hai dẫn đến gốc đường hai vòng. Theo các phương án nhất định, gốc đường hai vòng chứa cầu giữa các nguyên tử vòng furanoza 4' và 2'. Các ví dụ về các phần tử thế đường bắc cầu từ 4' đến 2' này bao gồm nhưng không giới hạn ở: 4'-CH_2-2', 4'-$(CH_2)_2$-2', 4'-$(CH_2)_3$-2', 4'-CH_2-O-2' ("LNA"), 4'-CH_2-S-2', 4'-$(CH_2)_2$-O-2' ("ENA"), 4'-$CH(CH_3)$-O-2' (được đề cập đến dưới dạng "etyl ràng buộc" hoặc "cEt" khi ở trong cấu hình *S*), 4'-CH_2-O-CH_2-2', 4'-CH_2-N(R)-2', 4'-$CH(CH_2OCH_3)$-O-2' ("MOE ràng buộc" hoặc "cMOE") và chất tương tự của chúng (*xem, ví dụ,* Seth et al., U.S. 7,399,845, Bhat et al., U.S. 7,569,686, Swayze et al., U.S. 7,741,457, và Swayze et al., U.S. 8,022,193), 4'-$C(CH_3)(CH_3)$-O-2' và chất tương tự của chúng (*xem, ví dụ,* Seth et al., U.S. 8,278,283), 4'-CH_2-$N(OCH_3)$-2' và chất tương tự của chúng (*xem, ví dụ,* Prakash et al., U.S. 8,278,425), 4'-CH_2-O-$N(CH_3)$-2' (*xem, ví dụ,* Allerson et al., U.S. 7,696,345 và Allerson et al., U.S. 8,124,745), 4'-CH_2-$C(H)(CH_3)$-2' (*xem, ví dụ,* Zhou, *et al., J. Org. Chem.,*2009, *74*, 118-134), 4'-CH_2-$C(=CH_2)$-2' và chất tương tự của chúng (*xem ví dụ*,, Seth et al., U.S. 8,278,426), 4'-$C(R_aR_b)$-N(R)-O-2', 4'-$C(R_aR_b)$-O-N(R)-2', 4'-CH_2-O-N(R)-2', và 4'-CH_2-N(R)-O-2', trong đó mỗi R, R_a, và R_b, một cách độc lập, là H, nhóm bảo vệ, hoặc C_1-C_{12} alkyl (*xem, ví dụ* Imanishi et al., U.S. 7,427,672).

Theo các phương án nhất định, cầu từ 4' đến 2' này độc lập chứa từ 1 đến 4 nhóm liên kết độc lập được chọn từ: -$[C(R_a)(R_b)]_n$-, -$[C(R_a)(R_b)]_n$-O-, -$C(R_a)$=$C(R_b)$-, -$C(R_a)$=N-, -$C(=NR_a)$-, -C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -$Si(R_a)_2$-, -$S(=O)_x$-, và -$N(R_a)$-;

trong đó:

x bằng 0, 1, hoặc 2;

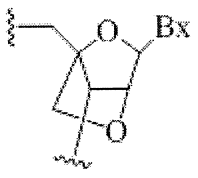
n bằng 1, 2, 3, hoặc 4;

mỗi R_a và R_b, một cách độc lập, là H, nhóm bảo vệ, hyđroxyl, C_1-C_{12} alkyl, C_1-C_{12} alkyl được thế, C_2-C_{12} alkenyl, C_2-C_{12} alkenyl được thế, C_2-C_{12} alkynyl, C_2-C_{12} alkynyl được thế, C_5-C_{20} aryl, C_5-C_{20} aryl được thế, gốc dị vòng, gốc dị vòng được thế, heteroaryl, heteroaryl được thế, C_5-C_7 gốc vòng béo, C_5-C_7 gốc vòng béo được thế, halogen, OJ_1, NJ_1J_2, SJ_1, N_3, $COOJ_1$, axyl (C(=O)-H), axyl được thế, CN, sulfonyl ($S(=O)_2$-J_1), hoặc sulfoxyl (S(=O)-J_1); và mỗi J_1 và J_2, một cách độc lập, là H, C_1-C_{12} alkyl, C_1-C_{12} alkyl được thế, C_2-C_{12} alkenyl, C_2-C_{12} alkenyl được thế, C_2-C_{12} alkynyl, C_2-C_{12} alkynyl được thế,

C_5-C_{20} aryl, C_5-C_{20} aryl được thế, axyl (C(=O)-H), axyl được thế, gốc dị vòng, gốc dị vòng được thế, C_1-C_{12} aminoalkyl, C_1-C_{12} aminoalkyl được thế, hoặc nhóm bảo vệ.

Các gốc đường hai vòng khác được biết đến trong lĩnh vực, xem, ví dụ: Freier *et al., Nucleic Acids Research*, 1997, *25*(*22*), 4429-4443, Albaek *et al., J. Org. Chem.*, 2006, *71*, 7731-7740, Singh et al., *Chem. Commun.*, 1998, *4*, 455-456; Koshkin et al., *Tetrahedron*, 1998, *54*, 3607-3630; Wahlestedt et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2000, *97*, 5633-5638; Kumar et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1998, *8*, 2219-2222; Singh et al., *J. Org. Chem.*, 1998, *63*, 10035-10039; Srivastava et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, *129,* 8362-8379; Elayadi *et al., Curr. Opinion Invens. Drugs,* 2001, *2*, 558-561; Braasch *et al., Chem. Biol.,* 2001, *8*, 1-7; Orum *et al., Curr. Opinion Mol. Ther.,* 2001, *3*, 239-243; Wengel et al.,U.S. 7,053,207, Imanishi et al., U.S. 6,268,490, Imanishi et al. U.S. 6,770,748, Imanishi et al., U.S. RE44,779; Wengel et al., U.S. 6,794,499, Wengel et al., U.S. 6,670,461; Wengel et al., U.S. 7,034,133, Wengel et al., U.S. 8,080,644; Wengel et al., U.S. 8,034,909; Wengel et al., U.S. 8,153,365; Wengel et al., U.S. 7,572,582; và Ramasamy et al., U.S. 6,525,191, Torsten et al., WO 2004/106356, Wengel et al., WO 1999/014226; Seth et al.,WO 2007/134181; Seth et al., U.S. 7,547,684; Seth et al., U.S. 7,666,854; Seth et al., U.S. 8,088,746; Seth et al., U.S. 7,750,131; Seth et al., U.S. 8,030,467; Seth et al., U.S. 8,268,980; Seth et al., U.S. 8,546,556; Seth et al., U.S. 8,530,640; Migawa et al., U.S. 9,012,421; Seth et al., U.S. 8,501,805; Allerson et al., US2008/0039618; và Migawa et al., US2015/0191727.

Theo các phương án nhất định, gốc đường hai vòng và các nucleosit kết hợp gốc đường hai vòng này được xác định thêm bằng cấu hình đồng phân. Ví dụ, nucleosit LNA (được mô tả trong bản mô tả này) có thể có cấu hình α-L hoặc có cấu hình β-D.



LNA (cấu hình β-D)
cầu = 4'-CH_2-O-2'



α-L-LNA (cấu hình *α-L*)
cầu = 4'-CH_2-O-2'

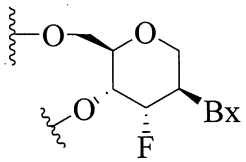
α-L-metylenoxy (4'-CH_2-O-2') hoặc nucleosit hai vòng α-L-LNA được kết hợp vào

oligonucleotit mà thể hiện hoạt tính đối nghĩa (Frieden et al., *Nucleic Acids Research,* 2003, *21*, 6365-6372). Ở đây, mô tả chung về nucleosit hai vòng bao gồm cả hai cấu hình đồng phân. Khi vị trí của nucleosit hai vòng cụ thể (*ví dụ*, LNA hoặc cEt) được xác định trong các phương án ví dụ trong bản mô tả này, chúng có cấu hình β-D, trừ khi có chỉ dẫn khác.

Theo các phương án nhất định, các gốc đường cải biến chứa một hoặc nhiều phần tử thế đường không bắc cầu và một hoặc nhiều phần tử thế đường bắc cầu (ví dụ, đường được thế 5' và bắc cầu 4'-2').

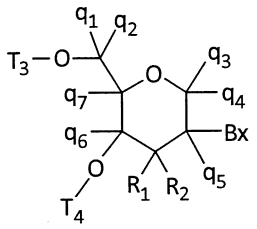
Theo các phương án nhất định, các gốc đường cải biến là các chất thay thế đường. Theo các phương án nhất định, nguyên tử oxy của gốc đường được thay thế, ví dụ, bằng nguyên tử lưu huỳnh, cacbon hoặc nitơ. Theo các phương án nhất định, các gốc đường cải biến này còn chứa các phần tử thế bắc cầu và/hoặc không bắc cầu như được mô tả trong bản mô tả này. Ví dụ, các chất thay thế đường nhất định chứa nguyên tử lưu huỳnh 4' và sự thế ở vị trí 2' (*xem*, ví dụ, Bhat et al., U.S. 7,875,733 và Bhat et al., U.S. 7,939,677) và/hoặc vị trí 5'.

Theo các phương án nhất định, các chất thay thế đường chứa vòng không phải là có 5 nguyên tử. Ví dụ, theo các phương án nhất định, chất thay thế đường chứa tetrahyđropyran có sáu cạnh ("THP"). Tetrahyđropyran này có thể được cải biến hoặc được thế thêm. Nucleosit chứa tetrahyđropyran đã cải biến này bao gồm nhưng không giới hạn ở axit hexitol nucleic ("hNA"), axit anitol nucleic ("ANA"), axit manitol nucleic ("MNA") (*xem* ví dụ, Leumann, CJ. *Bioorg. & Med. Chem.* 2002, *10*, 841-854), flo HNA:



F-HNA

("F-HNA", *xem ví dụ,* Swayze et al., U.S. 8,088,904; Swayze et al., U.S. 8,440,803; và Swayze et al., U.S. 9,005,906, F-HNA cũng có thể được đề cập đến dưới dạng F-THP hoặc 3'-flo tetrahyđropyran), và nucleosit chứa hợp chất THP đã cải biến bổ sung có công thức:



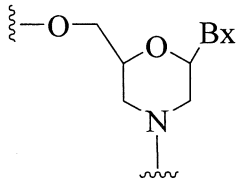
trong đó, một cách độc lập, đối với mỗi nucleosit THP được cải biến này:

Bx là gốc nucleobazơ;

mỗi T_3 và T_4, một cách độc lập, là nhóm liên kết giữa các nucleosit liên kết nucleosit THP đã cải biến với phần còn lại của oligonucleotit hoặc một trong số T_3 và T_4 là nhóm liên kết giữa các nucleosit liên kết nucleosit THP đã cải biến với phần còn lại của oligonucleotit và nhóm kia trong số T_3 và T_4 là H, nhóm bảo vệ hyđroxyl, nhóm tiếp hợp được liên kết, hoặc nhóm đầu tận cùng 5' hoặc 3'; mỗi q_1, q_2, q_3, q_4, q_5, q_6 và q_7, một cách độc lập, là H, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkyl được thế, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkenyl được thế, C_2-C_6 alkynyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl được thế; và mỗi trong số R_1 và R_2 độc lập được chọn trong số: hyđro, halogen, alkoxy được thế hoặc không được thế, NJ_1J_2, SJ_1, N_3, $OC(=X)J_1$, $OC(=X)NJ_1J_2$, $NJ_3C(=X)NJ_1J_2$, và CN, trong đó X là O, S hoặc NJ_1, và mỗi J_1, J_2, và J_3, một cách độc lập, là H hoặc C_1-C_6 alkyl.

Theo các phương án nhất định, nucleosit THP đã cải biến được đề xuất trong đó mỗi q_1, q_2, q_3, q_4, q_5, q_6 và q_7 là H. Theo các phương án nhất định, ít nhất là một trong số q_1, q_2, q_3, q_4, q_5, q_6 và q_7 không phải là H. Theo các phương án nhất định, ít nhất là một trong số q_1, q_2, q_3, q_4, q_5, q_6 và q_7 là metyl. Theo các phương án nhất định, nucleosit THP đã cải biến được đề xuất trong đó một trong số R_1 và R_2 là F. Theo các phương án nhất định, R_1 là F và R_2 là H, theo các phương án nhất định, R_1 là metoxy và R_2 là H, và Theo các phương án nhất định, R_1 là metoxyetoxy và R_2 là H.

Theo các phương án nhất định, các chất thay thế đường chứa vòng có nhiều hơn 5 nguyên tử và nhiều hơn một nguyên tử khác loại. Ví dụ, nucleosit chứa gốc đường morpholino và việc sử dụng chúng trong oligonucleotit được báo cáo (*xem, ví dụ,* Braasch et al., Biochemistry, 2002, *41*, 4503-4510 và Summerton et al., U.S. 5,698,685; Summerton et al., U.S. 5,166,315; Summerton et al., U.S. 5,185,444; và Summerton et al., U.S. 5,034,506). Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "morpholino" được sử dụng trong bản mô tả để chỉ chất thay thế đường có cấu trúc sau đây:



Theo các phương án nhất định, morpholino có thể được cải biến, ví dụ bằng cách bổ sung hoặc làm thay đổi các nhóm thế khác nhau từ cấu trúc morpholino nêu trên. Chất thay thế đường này được đề cập đến trong bản mô tả này dưới dạng "morpholino đã cải biến."

Theo các phương án nhất định, các chất thay thế đường chứa gốc không vòng. Các ví dụ về các nucleosit và các oligonucleotit chứa các chất thay thế đường không vòng này bao gồm nhưng không giới hạn ở: axit nucleic peptit ("PNA"), axit nucleic butyl không vòng (*xem, ví dụ,* Kumar et al., *Org. Biomol. Chem.*, 2013, *11*, 5853-5865), và nucleosit và oligonucleotit được mô tả trong Manoharan et al., US2013/130378.

Nhiều đường vòng và không vòng và hệ vòng chất thay thế đường được biết đến trong lĩnh vực có thể được sử dụng trong các nucleosit được cải biến.

2.Nucleobazơ được cải biến

Sự cải biến hoặc sự thế nucleobazơ (hoặc bazơ) nhưng không thể thay thế lẫn nhau về mặt chức năng với, nhưng không thể thay thế lẫn nhau về mặt chức năng với, nucleobazơ không được cải biến có trong tự nhiên hoặc tổng hợp. Cả nucleobazơ tự nhiên và nucleobazơ được cải biến đều có khả năng tham gia vào liên kết hyđro. Sự cải biến nucleobazơ này có thể mang lại sự ổn định nucleaza, ái lực liên kết hoặc một số tính chất sinh học có lợi khác cho hợp chất đối nghĩa.

Theo các phương án nhất định, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này chứa oligonucleotit được cải biến. Theo các phương án nhất định, oligonucleotit được cải biến chứa một hoặc nhiều nucleosit chứa nucleobazơ không được cải biến. Theo các phương án nhất định, oligonucleotit được cải biến chứa một hoặc nhiều nucleosit chứa nucleobazơ được cải biến. Theo các phương án nhất định, các oligonucleotit cải biến chứa một hoặc nhiều nucleosit mà không chứa nucleobazơ, được đề cập đến dưới dạng nucleosit không bazơ.

Theo các phương án nhất định, nucleobazơ cải biến được chọn từ: 5-pyrimiđin được thế, 6-azapyrimiđin, pyrimiđin được thế alkyl hoặc alkynyl, purin được thế alkyl, và purin

được thế N-2, N-6 và O-6. Theo các phương án nhất định, nucleobazơ cải biến được chọn từ: 2-aminopropylađenin, 5-hyđroxymetyl xytosin, 5-metylxytosin, xanthin, hypoxanthin, 2-aminoađenin, 6-N-metylguanin, 6-N-metylađenin, 2-propylađenin, 2-thiouraxin, 2-thiotymin và 2-thioxytosin, 5-propynyl (C≡C-CH3) uraxin, 5-propynylxytosin, 6-azouraxin, 6-azoxytosin, 6-azotymin, 5-ribosyluraxin (uraxin giả), 4-thiouraxin, 8-halo, 8-amino, 8-thiol, 8-thioalkyl, 8-hyđroxyl, 8-aza và purin được thế 8 khác, 5-halo, cụ thể là 5-bromo, 5-triflometyl, 5-halouraxin, và 5-haloxytosin, 7-metylguanin, 7-metylađenin, 2-F-ađenin, 2-aminoađenin, 7-deazaguanin, 7-deazaađenin, 3-deazaguanin, 3-deazaađenin, 6-N-benzoylađenin, 2-N-isobutyrylguanin, 4-N-benzoylxytosin, 4-N-benzoyluraxin, 5-metyl 4-N-benzoylxytosin, 5-metyl 4-N-benzoyluraxin, bazơ vạn năng, bazơ kỵ nước, bazơ pha tạp, bazơ giãn nở kích thước, và bazơ được flo hóa. Các nucleobazơ cải biến khác bao gồm pyrimiđin ba vòng, ví dụ 1,3-diazaphenoxazin-2-on, 1,3-diazaphenothiazin-2-on và 9-(2-aminoetoxy)-1,3-diazaphenoxazin-2-on (G-kẹp). Nucleobazơ cải biến cũng có thể bao gồm nucleobazơ trong đó bazơ purin hoặc pyrimiđin được thay thế bằng dị vòng khác, ví dụ 7-deaza-ađenin, 7-deazaguanosin, 2-aminopyriđin và 2-pyriđon. Nucleobazơ khác bao gồm các nucleobazơ được bộc lộ trong Merigan et al., U.S. 3,687,808, các nucleobazơ được bộc lộ trong The Concise Encyclopedia Of Polymer Science And Engineering, Kroschwitz, J.I., Ed., John Wiley & Sons, 1990, 858-859; Englisch et al., Angewandte Chemie, International Edition, 1991, 30, 613; Sanghvi, Y.S., Chapter 15, Antisense Research and Applications, Crooke, S.T. and Lebleu, B., Eds., CRC Press, 1993, 273-288; và các nucleobazơ được bộc lộ trong Chương 6 và 15, Antisense Drug Technology, Crooke S.T., Ed., CRC Press, 2008, 163-166 and 442-443.

Các tài liệu công bố mà hướng dẫn việc điều chế nucleobazơ cải biến nhất định trong số các nucleobazơ cải biến nêu trên cũng như là nucleobazơ cải biến khác bao gồm nhưng không giới hạn ở, Manoharan et al., US2003/0158403, Manoharan et al., US2003/0175906; Dinh et al., U.S. 4,845,205; Spielvogel et al., U.S. 5,130,302; Rogers et al., U.S. 5,134,066; Bischofberger et al., U.S. 5,175,273; Urdea et al., U.S. 5,367,066; Benner et al., U.S. 5,432,272; Matteucci et al., U.S. 5,434,257; Gmeiner et al., U.S. 5,457,187; Cook et al., U.S. 5,459,255; Froehler et al., U.S. 5,484,908; Matteucci et al., U.S. 5,502,177; Hawkins et al., U.S. 5,525,711; Haralambidis et al., U.S. 5,552,540; Cook et al., U.S. 5,587,469; Froehler et al., U.S. 5,594,121; Switzer et al., U.S. 5,596,091; Cook

et al., U.S. 5,614,617; Froehler et al., U.S. 5,645,985; Cook et al., U.S. 5,681,941; Cook et al., U.S. 5,811,534; Cook et al., U.S. 5,750,692; Cook et al., U.S. 5,948,903; Cook et al., U.S. 5,587,470; Cook et al., U.S. 5,457,191; Matteucci et al., U.S. 5,763,588; Froehler et al., U.S. 5,830,653; Cook et al., U.S. 6,166,199; Cook et al., 6,166,199; và Matteucci et al., U.S. 6,005,096.

Theo các phương án nhất định, hợp chất hướng đích axit nucleic PCSK9 chứa một hoặc nhiều nucleobazơ được cải biến. Theo các phương án nhất định, nucleobazơ được cải biến là 5-metylxytosin. Theo các phương án nhất định, mỗi xytosin là 5-metylxytosin.

3.Các liên kết giữa các nucleosit được cải biến

Liên kết giữa các nucleosit có trong tự nhiên của ARN và ADN là liên kết phosphođieste từ 3' đến 5'Theo các phương án nhất định, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có một hoặc nhiều liên kết giữa các nucleosit đã cải biến, tức là không có trong tự nhiên, thường được lựa chọn hơn là hợp chất có liên kết giữa các nucleosit có trong tự nhiên bởi vì các tính chất mong muốn ví dụ, ví dụ, sự hấp thụ tế bào được tăng cường, ái lực đối với axit nucleic đích được tăng cường, và độ ổn định tăng lên trong sự có mặt của nucleaza.

Theo các phương án nhất định, hợp chất hướng đích axit nucleic PCSK9 chứa một hoặc nhiều liên kết giữa các nucleosit được cải biến. Theo các phương án nhất định, liên kết giữa các nucleosit được cải biến là liên kết phosphorothioat. Theo các phương án nhất định, mỗi liên kết giữa các nucleosit của hợp chất đối nghĩa là liên kết giữa các nucleosit phosphorothioat.

Theo các phương án nhất định, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này chứa oligonucleotit. Oligonucleotit có liên kết giữa các nucleosit được cải biến bao gồm liên kết giữa các nucleosit mà giữ lại nguyên tử photpho cũng như là liên kết giữa các nucleosit mà không có nguyên tử photpho. Liên kết giữa các nucleosit chứa photpho đại diện bao gồm, nhưng không giới hạn ở, phosphođieste, phosphotrieste, metylphosphonat, phosphoramiđat, và phosphorothioat. Phương pháp điều chế liên kết chứa photpho và không chứa photpho được biết rõ.

Theo các phương án nhất định, các nucleosit của các oligonucleotit cải biến có thể được liên kết với nhau bằng cách sử dụng liên kết giữa các nucleosit bất kỳ. Hai nhóm

chính của các nhóm liên kết giữa các nucleosit được xác định bởi sự có mặt hoặc không có mặt của nguyên tử photpho. Các liên kết giữa các nucleosit chứa photpho đại diện bao gồm nhưng không giới hạn ở photphat, mà chứa liên kết phosphođieste ("P=O") (còn được đề cập đến dưới dạng liên kết không được cải biến hoặc có trong tự nhiên), phosphotrieste, metylphosphonat, phosphoramiđat, và phosphorothioat ("P=S"), và phosphorođithioat ("hS-P=S"). Nhóm liên kết giữa các nucleosit không chứa photpho đại diện bao gồm nhưng không giới hạn ở metylenmetylimino (-CH2-N(CH3)-O-CH2-), thiođieste, thionocarbamat (-O-C(=O)(NH)-S-); siloxan (-O-SiH2-O-); và N,N'-dimetylhyđrazin (-CH2-N(CH3)-N(CH3)-). Các liên kết giữa các nucleosit cải biến, so với liên kết photphat có trong tự nhiên, có thể được sử dụng để làm thay đổi, thường là làm tăng, tính kháng nucleaza của oligonucleotit. Theo các phương án nhất định, liên kết giữa các nucleosit có nguyên tử bất đối xứng có thể được điều chế dưới dạng hỗn hợp triệt quang, hoặc dưới dạng chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ. Liên kết giữa các nucleosit vất đối xứng đại diện bao gồm nhưng không giới hạn ở alkylphosphonat và phosphorothioat. Phương pháp điều chế liên kết giữa các nucleosit chứa photpho và không chứa photpho được biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

Các liên kết giữa các nucleosit trung tính bao gồm, nhưng không giới hạn ở, phosphotrieste, metylphosphonat, MMI (3'-CH2-N(CH3)-O-5'), amit-3 (3'-CH2-C(=O)-N(H)-5'), amit-4 (3'-CH2-N(H)-C(=O)-5'), formaxetal (3'-O-CH2-O-5'), metoxypropyl, và thioformaxetal (3'-S-CH2-O-5'). Các liên kết giữa các nucleosit trung tính khác bao gồm các liên kết không ion chứa siloxan (đialkylsiloxan), carboxylat este, carboxamit, sulfua, sulfonat este và amit (Xem ví dụ: Carbohydrate Modifications in Antisense Research; Y.S. Sanghvi and P.D. Cook, Eds., ACS Symposium Series 580; Chapters 3 and 4, 40-65). Các liên kết giữa các nucleosit trung tính khác bao gồm các liên kết không ion chứa các bộ phận thành phần N, O, S và CH2 hỗn hợp.

Theo các phương án nhất định, oligonucleotit chứa liên kết giữa các nucleosit được cải biến được sắp xếp dọc theo oligonucleotit hoặc vùng của chúng theo kiểu mẫu hoặc cấu trúc liên kết giữa các nucleosit được cải biến đã định. Theo các phương án nhất định, liên kết giữa các nucleosit được sắp xếp theo cấu trúc có chỗ cách quãng. Theo các phương án này, liên kết giữa các nucleosit trong mỗi trong số hai vùng cánh khác biệt với liên kết giữa các nucleosit trong vùng cách quãng. Theo các phương án nhất định liên kết giữa các

nucleosit trong các cánh là phosphođieste và liên kết giữa các nucleosit trong cách quãng là phosphorothioat. Cấu trúc nucleosit được chọn độc lập, sao cho oligonucleotit này có cấu trúc liên kết giữa các nucleosit có cách quãng có thể có hoặc không có cấu trúc nucleosit có cách quãng và nếu nó có cấu trúc nucleosit có cách quãng, chiều dài cánh và cách quãng có thể giống nhau hoặc không giống nhau.

Theo các phương án nhất định, oligonucleotit chứa vùng có cấu trúc liên kết giữa các nucleosit luân phiên. Theo các phương án nhất định, oligonucleotit chứa vùng của liên kết giữa các nucleosit được cải biến không đồng đều. Theo các phương án nhất định, oligonucleotit chứa vùng mà được liên kết không đồng đều bởi liên kết giữa các nucleosit phosphorothioat. Theo các phương án nhất định, oligonucleotit được liên kết đồng đều bằng phosphorothioat. Theo các phương án nhất định, mỗi liên kết giữa các nucleosit của oligonucleotit được chọn từ phosphođieste và phosphorothioat. Theo các phương án nhất định, mỗi liên kết giữa các nucleosit của oligonucleotit được chọn từ phosphođieste và phosphorothioat và ít nhất là một liên kết giữa các nucleosit là phosphorothioat.

Theo các phương án nhất định, oligonucleotit chứa ít nhất là 6 liên kết giữa các nucleosit phosphorothioat. Theo các phương án nhất định, oligonucleotit chứa ít nhất là 8 liên kết giữa các nucleosit phosphorothioat. Theo các phương án nhất định, oligonucleotit chứa ít nhất là 10 liên kết giữa các nucleosit phosphorothioat. Theo các phương án nhất định, oligonucleotit chứa ít nhất là một khối gồm ít nhất là 6 liên kết giữa các nucleosit phosphorothioat liên tục. Theo các phương án nhất định, oligonucleotit chứa ít nhất là một khối gồm ít nhất là 8 liên kết giữa các nucleosit phosphorothioat liên tục. Theo các phương án nhất định, oligonucleotit chứa ít nhất là một khối gồm ít nhất là 10 liên kết giữa các nucleosit phosphorothioat liên tục. Theo các phương án nhất định, oligonucleotit chứa ít nhất là khối gồm ít nhất là một 12 liên kết giữa các nucleosit phosphorothioat liên tục. Theo các phương án nhất định, ít nhất là một khối này nằm ở đầu 3' của oligonucleotit. Theo các phương án nhất định, ít nhất là một khối này nằm ở trong 3 nucleosit của đầu 3' của oligonucleotit.

Theo các phương án nhất định, oligonucleotit chứa một hoặc nhiều liên kết metylphosponat. Theo các phương án nhất định, oligonucleotit có cấu trúc nucleosit gapme chứa cấu trúc liên kết chứa tất cả liên kết phosphorothioat ngoại trừ một hoặc hai liên kết

metylphosponat. Theo các phương án nhất định, một liên kết metylphosponat ở trong cách quãng trung tâm của oligonucleotit có cấu trúc nucleosit gapme.

Theo các phương án nhất định, mong muốn sắp xếp số lượng của liên kết giữa các nucleosit phosphorothioat và liên kết giữa các nucleosit phosphođieste để duy trì tính kháng nucleaza. Theo các phương án nhất định, mong muốn sắp xếp số lượng và vị trí của liên kết giữa các nucleosit phosphorothioat và số lượng và vị trí của liên kết giữa các nucleosit phosphođieste để duy trì tính kháng nucleaza. Theo các phương án nhất định, số lượng của liên kết giữa các nucleosit phosphorothioat có thể được giảm đi và số lượng của liên kết giữa các nucleosit phosphođieste có thể được tăng lên. Theo các phương án nhất định, số lượng của liên kết giữa các nucleosit phosphorothioat có thể được giảm đi và số lượng của liên kết giữa các nucleosit phosphođieste có thể được tăng lên trong khi vẫn duy trì tính kháng nucleaza. Theo các phương án nhất định mong muốn làm giảm số lượng của liên kết giữa các nucleosit phosphorothioat trong khi giữ lại tính kháng nucleaza. Theo các phương án nhất định mong muốn làm tăng số lượng của liên kết giữa các nucleosit phosphođieste trong khi giữ lại tính kháng nucleaza.

4.Các cấu trúc nhất định

Theo các phương án nhất định, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này chứa oligonucleotit. Oligonucleotit có thể có cấu trúc, ví dụ kiểu mẫu của các gốc đường, nucleobazơ, và/hoặc liên kết giữa các nucleosit chưa cải biến và/hoặc đã cải biến. Theo các phương án nhất định, oligonucleotit được cải biến chứa một hoặc nhiều nucleosit đã cải biến chứa đường cải biến. Theo các phương án nhất định, các oligonucleotit cải biến chứa một hoặc nhiều nucleosit được cải biến chứa nucleobazơ cải biến. Theo các phương án nhất định, các oligonucleotit cải biến chứa một hoặc nhiều liên kết giữa các nucleosit cải biến. Theo các phương án này, các gốc đường, các nucleobazơ, và/hoặc các liên kết giữa các nucleosit được cải biến, không được cải biến, và được cải biến khác nhau của oligonucleotit cải biến xác định kiểu hoặc cấu trúc. Theo các phương án nhất định, các kiểu của các gốc đường, các nucleobazơ, và các liên kết giữa các nucleosit độc lập với nhau. Do đó, oligonucleotit cải biến có thể được mô tả bởi cấu trúc đường, cấu trúc nucleobazơ và/hoặc cấu trúc liên kết giữa các nucleosit của nó (như được sử dụng trong bản mô tả này, cấu trúc nucleobazơ mô tả các cải biến đối với nucleobazơ độc lập của trình tự

nucleobazơ).

a.Các cấu trúc đường nhất định

Theo các phương án nhất định, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này chứa oligonucleotit. Theo các phương án nhất định, các oligonucleotit chứa một hoặc nhiều loại gốc đường cải biến và/hoặc đường không được cải biến được sắp xếp dọc theo oligonucleotit hoặc vùng của chúng ở kiểu hoặc cấu trúc đường xác định. Trong các trường hợp nhất định, cấu trúc đường này bao gồm nhưng không giới hạn ở dạng cải biến bất kỳ trong số các dạng cải biến đường được thảo luận trong bản mô tả này.

Theo các phương án nhất định, các oligonucleotit cải biến chứa hoặc bao gồm vùng có cấu trúc gapme, mà chứa hai vùng bên ngoài hoặc "cánh" và vùng trung tâm hoặc bên trong hoặc "cách quãng." Ba vùng của cấu trúc gapme (cánh 5', cách quãng, và cánh 3') tạo thành trình tự liền kề của các nucleosit trong đó ít nhất là một số gốc đường của các nucleosit của mỗi cánh khác biệt với ít nhất là một số gốc đường của các nucleosit của cách quãng. Cụ thể là, ít nhất là các gốc đường của các nucleosit của mỗi cánh mà gần với cách quãng nhất (nucleosit gần 3' nhất của cánh 5' và nucleosit gần 5' nhất của cánh 3') khác biệt với gốc đường của các nucleosit cách quãng lân cận, do đó xác định ranh giới giữa cánh và cách quãng (tức là, chỗ nối cánh/cách quãng). Theo các phương án nhất định, các gốc đường ở trong cách quãng là giống nhau. Theo các phương án nhất định, cách quãng bao gồm một hoặc nhiều nucleosit có gốc đường mà khác với gốc đường của một hoặc nhiều nucleosit khác của cách quãng. Theo các phương án nhất định, cấu trúc đường của hai cánh là giống nhau (gapme đối xứng). Theo các phương án nhất định, cấu trúc đường của cánh 5' khác với cấu trúc đường của cánh 3' (gapme bất đối xứng).

Theo các phương án nhất định, cánh của gapme chứa 1-5 nucleosit. Theo các phương án nhất định, cánh của gapme chứa 2-5 nucleosit. Theo các phương án nhất định, cánh của gapme chứa 3-5 nucleosit. Theo các phương án nhất định, nucleosit của gapme đều là nucleosit đã cải biến.

Theo các phương án nhất định, cách quãng của gapme chứa 7-12 nucleosit. Theo các phương án nhất định, cách quãng của gapme chứa 7-10 nucleosit. Theo các phương án nhất định, cách quãng của gapme chứa 8-10 nucleosit. Theo các phương án nhất định, cách quãng của gapme chứa 10 nucleosit. Theo phương án nhất định, mỗi nucleosit của cách

quãng của gapme là 2'-deoxy nucleosit không được cải biến.

Theo các phương án nhất định, gapme là đeoxy gapme. Theo các phương án này, các nucleosit trên phía cách quãng của mỗi chỗ nối cánh/cách quãng là 2'-deoxy nucleosit không được cải biến và các nucleosit trên phía cánh của mỗi chỗ nối cánh/cách quãng là nucleosit được cải biến. Theo các phương án nhất định, mỗi nucleosit của cách quãng là 2'-deoxy nucleosit không được cải biến. Theo các phương án nhất định, mỗi nucleosit của mỗi cánh là nucleosit đã cải biến.

Theo các phương án nhất định, oligonucleotit được cải biến có cấu trúc đường đã cải biến hoàn toàn trong đó mỗi nucleosit của oligonucleotit được cải biến chứa gốc đường được cải biến. Theo các phương án nhất định, oligonucleotit được cải biến chứa hoặc bao gồm vùng có cấu trúc đường đã cải biến hoàn toàn trong đó mỗi nucleosit của vùng chứa gốc đường được cải biến. Theo các phương án nhất định, các oligonucleotit cải biến chứa hoặc bao gồm vùng có cấu trúc đường được cải biến đầy đủ, trong đó mỗi nucleosit ở trong vùng được cải biến đầy đủ chứa cùng gốc đường cải biến, được đề cập đến trong bản mô tả này dưới dạng cấu trúc đường được cải biến giống nhau. Theo các phương án nhất định, oligonucleotit được cải biến đầy đủ là oligonucleotit được cải biến giống nhau. Theo các phương án nhất định, mỗi nucleosit của được cải biến giống nhau chứa cùng sự cải biến 2'.

Theo các phương án nhất định, oligonucleotit được cải biến có thể chứa cấu trúc đường được mô tả trong Swayze et al., US2010/0197762; Freier et al., US2014/0107330; Freier et al., US2015/0184153; và Seth et al., US2015/0267195, mỗi trong số chúng được kết hợp để tham khảo đến toàn bộ nội dung của nó trong bản mô tả này.

b.Các cấu trúc nucleobazơ nhất định

Theo các phương án nhất định, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này chứa oligonucleotit. Theo các phương án nhất định, các oligonucleotit chứa nucleobazơ cải biến và/hoặc nucleobazơ không cải biến được sắp xếp theo oligonucleotit hoặc vùng của chúng theo kiểu mẫu hoặc cấu trúc đã định. Theo các phương án nhất định, mỗi nucleobazơ được cải biến. Theo các phương án nhất định, không nucleobazơ nào được cải biến. Theo các phương án nhất định, mỗi purin hoặc mỗi pyrimiđin được cải biến. Theo các phương án nhất định, mỗi ađenin được cải biến. Theo các phương án nhất định, mỗi guanin được cải biến. Theo các phương án nhất định, mỗi tymin được cải biến. Theo các phương án nhất

định, mỗi uraxin được cải biến. Theo các phương án nhất định, mỗi xytosin được cải biến. Theo các phương án nhất định, một số hoặc tất cả nucleobazơ xytosin trong oligonucleotit được cải biến là 5-metylxytosin.

Theo các phương án nhất định, oligonucleotit được cải biến chứa khối của nucleobazơ được cải biến. Theo các phương án nhất định, khối này là ở đầu 3' của oligonucleotit. Theo các phương án nhất định khối này là ở trong 3 nucleosit của đầu 3' của oligonucleotit. Theo các phương án nhất định, khối này là ở đầu 5' của oligonucleotit. Theo các phương án nhất định khối này là ở trong 3 nucleosit của đầu 5' của oligonucleotit.

Theo các phương án nhất định, các oligonucleotit có cấu trúc gapme chứa nucleosit chứa nucleobazơ cải biến. Theo các phương án nhất định, một nucleosit chứa nucleobazơ cải biến ở cách quãng trung tâm của oligonucleotit có cấu trúc gapme. Theo các phương án nhất định, gốc đường của nucleosit này là gốc 2'-deoxyribosyl. Theo các phương án nhất định, nucleobazơ cải biến được chọn từ: 2-thiopyrimiđin và 5-propynepyrimiđin.

c.Các cấu trúc liên kết giữa các nucleosit nhất định

Theo các phương án nhất định, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này chứa oligonucleotit. Theo các phương án nhất định, các oligonucleotit chứa các liên kết giữa các nucleosit được cải biến và/hoặc không cải biến được sắp xếp dọc theo oligonucleotit hoặc vùng của chúng theo kiểu mẫu hoặc cấu trúc đã định. Theo các phương án nhất định, về cơ bản mỗi nhóm liên kết giữa các nucleosit là liên kết giữa các nucleosit photphat (P=O). Theo các phương án nhất định, mỗi nhóm liên kết giữa các nucleosit của oligonucleotit được cải biến là phosphorothioat (P=S). Theo các phương án nhất định, mỗi nhóm liên kết giữa các nucleosit của oligonucleotit được cải biến độc lập được chọn từ liên kết giữa các nucleosit phosphorothioat và photphat. Theo các phương án nhất định, cấu trúc đường của oligonucleotit cải biến là gapme và các liên kết giữa các nucleosit ở trong cách quãng đều được cải biến. Theo các phương án nhất định, một số hoặc tất cả các liên kết giữa các nucleosit trong cánh là liên kết photphat không được cải biến. Theo các phương án nhất định, các liên kết giữa các nucleosit ở đầu tận cùng được cải biến.

5.Các oligonucleotit đã cải biến nhất định

Theo các phương án nhất định, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này chứa oligonucleotit được cải biến. Theo các phương án nhất định, các dạng cải biến ở trên

(đường, nucleobazơ, liên kết giữa các nucleosit) được kết hợp vào oligonucleotit cải biến. Theo các phương án nhất định, các oligonucleotit cải biến đặc trưng bởi các cấu trúc cải biến và tổng chiều dài của chúng. Theo các phương án nhất định, mỗi thông số này độc lập với nhau. Do đó, trừ khi có chỉ dẫn khác, mỗi liên kết giữa các nucleosit của oligonucleotit có cấu trúc đường gapme có thể được cải biến hoặc không được cải biến và có thể theo hoặc không theo kiểu cải biến gapme của các dạng cải biến đường. Ví dụ, các liên kết giữa các nucleosit ở trong vùng cánh của gapme đường có thể giống hoặc khác nhau và có thể giống hoặc khác với các liên kết giữa các nucleosit của vùng cách quãng của cấu trúc đường. Cũng như vậy, các oligonucleotit gapme này có thể chứa một hoặc nhiều nucleobazơ cải biến độc lập của kiểu mẫu gapme của các dạng cải biến đường. Ngoài ra, trong các trường hợp nhất định, oligonucleotit được mô tả bởi toàn bộ chiều dài hoặc khoảng chiều dài và bởi chiều dài hoặc khoảng chiều dài của hai hoặc hơn hai vùng (ví dụ, vùng của nucleosit có sự cải biến đường xác định), trong các trường hợp này có thể chọn lọc số lượng đối với mỗi khoảng mà dẫn đến oligonucleotit có tổng chiều dài nằm ngoài khoảng xác định đó. Trong các trường hợp này, cả hai yếu tố phải được thỏa mãn. Ví dụ, theo các phương án nhất định, oligonucleotit được cải biến bao gồm 15-20 nucleosit được liên kết và có cấu trúc đường bao gồm ba vùng, A, B, và C, trong đó vùng A bao gồm 2-6 nucleosit được liên kết có cấu trúc đường xác định, vùng B bao gồm 6-10 nucleosit được liên kết có cấu trúc đường xác định, và vùng C bao gồm 2-6 nucleosit được liên kết có cấu trúc đường xác định. Các phương án này không bao gồm oligonucleotit được cải biến trong đó mỗi A và C bao gồm 6 nucleosit được liên kết và B bao gồm 10 nucleosit được liên kết (ngay cả khi các số lượng nucleosit này là được phép ở trong yêu cầu đối với A, B, và C) bởi vì toàn bộ chiều dài của oligonucleotit này là 22, mà vượt quá giới hạn trên của toàn bộ chiều dài của oligonucleotit được cải biến (20). Trong bản mô tả này, nếu phần mô tả về oligonucleotit không nói gì về một hoặc nhiều thông số, thông số đó không bị giới hạn. Do đó, oligonucleotit được cải biến chỉ được mô tả là có cấu trúc đường gapme mà không có mô tả thêm có thể có chiều dài, cấu trúc liên kết giữa các nucleosit, và cấu trúc nucleobazơ bất kỳ. Trừ khi có chỉ dẫn khác, tất cả các cải biến là độc lập của trình tự nucleobazơ.

Các hợp chất được tiếp hợp nhất định

Theo các phương án nhất định, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này chứa hoặc bao gồm oligonucleotit (đã cải biến hoặc chưa cải biến) và tùy ý một hoặc nhiều nhóm tiếp

hợp và/hoặc nhóm đầu tận cùng. Các nhóm tiếp hợp bao gồm một hoặc nhiều gốc tiếp hợp và cầu nối tiếp hợp mà liên kết gốc tiếp hợp với oligonucleotit. Các nhóm tiếp hợp có thể được gắn vào một trong hai hoặc cả hai đầu của oligonucleotit và/hoặc ở vị trí bên trong bất kỳ. Theo các phương án nhất định, các nhóm tiếp hợp được gắn vào vị trí 2' của nucleosit của oligonucleotit cải biến. Theo các phương án nhất định, các nhóm tiếp hợp mà được gắn vào một trong hai hoặc cả hai đầu của oligonucleotit là nhóm đầu tận cùng. Theo các phương án nhất định, các nhóm tiếp hợp hoặc nhóm đầu tận cùng được gắn ở đầu 3' và/hoặc 5' của các oligonucleotit. Theo các phương án nhất định, các nhóm tiếp hợp (hoặc nhóm đầu tận cùng) được gắn tại đầu 3' của các oligonucleotit. Theo các phương án nhất định, các nhóm tiếp hợp được gắn ở gần đầu 3' của các oligonucleotit. Theo các phương án nhất định, các nhóm tiếp hợp (hoặc nhóm đầu tận cùng) được gắn ở đầu 5' của các oligonucleotit. Theo các phương án nhất định, các nhóm tiếp hợp được gắn ở gần đầu 5' của các oligonucleotit.

Theo các phương án nhất định, oligonucleotit được cải biến. Theo các phương án nhất định, oligonucleotit của hợp chất có trình tự nucleobazơ mà bổ sung với axit nucleic đích. Theo các phương án nhất định, oligonucleotit bổ sung với ARN thông tin (mARN). Theo các phương án nhất định, oligonucleotit bổ sung với sản phẩm phiên mã có nghĩa.

Các ví dụ về nhóm đầu tận cùng bao gồm nhưng không giới hạn ở các nhóm tiếp hợp, nhóm gắn mũ, gốc photphat, nhóm bảo vệ, các nucleosit được cải biến hoặc không được cải biến, và hai hoặc hơn hai nucleosit mà độc lập được cải biến hoặc không được cải biến.

A.Các nhóm tiếp hợp nhất định

Theo các phương án nhất định, oligonucleotit được gắn cộng hóa trị vào một hoặc nhiều nhóm tiếp hợp. Theo các phương án nhất định, nhóm tiếp hợp làm cải biến một hoặc nhiều tính chất của oligonucleotit được gắn, bao gồm nhưng không giới hạn ở dược lực học, dược động học, độ ổn định, sự liên kết, sự hấp thụ, sự phân bố mô, sự phân bố tế bào, sự hấp thu tế bào, sự nạp và sự thanh thảiTheo các phương án nhất định, nhóm tiếp hợp mang lại tính chất mới trên oligonucleotit được gắn, ví dụ, chất phát huỳnh quang hoặc nhóm chất báo cáo mà làm cho có thể phát hiện được oligonucleotit.

Các nhóm tiếp hợp và gốc tiếp hợp nhất định được mô tả trước đây, ví dụ: gốc cholesterol (Letsinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1989, 86, 6553-6556), axit cholic (Manoharan et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1994, *4*, 1053-1060), thioete, *ví dụ,* hexyl-S-tritylthiol (Manoharan et al., *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1992, *660*, 306-309; Manoharan et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.,* 1993, *3*, 2765-2770), thiocholesterol (Oberhauser et al., *Nucl. Acids Res.*, 1992, *20*, 533-538), chuỗi béo, ví dụ, các gốc đođecanđiol hoặc unđexyl (Saison-Behmoaras et al., *EMBO J.,* 1991, 10, 1111-1118; Kabanov et al., *FEBS Lett.*, 1990, 259, 327-330; Svinarchuk et al., *Biochimie*, 1993, *75*, 49-54), phospholipit, ví dụ, đi-hexađexyl-rac-glyxerol hoặc trietyl-amoni 1,2-di-O-hexađexyl-rac-glyxero-3-H-phosphonat (Manoharan et al., *Tetrahedron Lett.*, 1995, *36*, 3651-3654; Shea et al., *Nucl. Acids Res.*, 1990, 18, 3777-3783), polyamin hoặc chuỗi polyetylen glycol (Manoharan et al., *Nucleosides & Nucleotides*, 1995, 14, 969-973), hoặc ađamantan axetic, gốc palmityl (Mishra et al., *Biochim. Biophys. Acta*, 1995, 1264, 229-237), -gốc octađexylamin hoặc hexylamino-carbonyl-oxycholesterol (Crooke et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.,* 1996, *i*, 923-937), nhóm tocopherol (Nishina et al., *Molecular Therapy Nucleic Acids*, 2015, *4*, e220; doi:10,1038/mtna,2014,72 và Nishina et al., *Molecular Therapy,* 2008, 16, 734-740), hoặc cụm GalNAc (*ví dụ*, WO2014/179620).

1.Các gốc tiếp hợp

Các gốc tiếp hợp bao gồm, mà không giới hạn ở, chất xen giữa, phân tử báo cáo, polyamin, polyamit, peptit, carbohyđrat (ví dụ, GalNAc), gốc vitamin, polyetylen glycol, thioete, polyete, cholesterol, thiocholesterol, gốc axit cholic, folat, lipit, phospholipit, biotin, phenazin, phenanthriđin, anthraquinon, ađamantan, acriđin, fluoresxein, rhođamin, coumarin, chất phát huỳnh quang, và thuốc nhuộm.

Theo các phương án nhất định, gốc tiếp hợp chứa chất thuốc hoạt tính, ví dụ, aspirin, warfarin, phenylbutazon, ibuprofen, suprofen, fen-bufen, ketoprofen, (S)-(+)-pranoprofen, carprofen, đansylsarcosin, axit 2,3,5-triiođobenzoic, fingolimod, axit flufenamic, axit folinic, benzothiađiazit, clothiazit, điazepin, inđo-methixin, barbiturat, xephalosporin, thuốc sulfa, chất chống tiểu đường, chất kháng khuẩn hoặc chất kháng sinh.

2.Các cầu nối tiếp hợp

Gốc tiếp hợp được gắn vào các oligonucleotit thông qua cầu nối tiếp hợp. Trong các hợp chất nhất định, nhóm tiếp hợp là liên kết hóa học đơn lẻ (tức là gốc tiếp hợp được gắn vào oligonucleotit thông qua cầu nối tiếp hợp thông qua liên kết đơn lẻ). Theo các phương án nhất định, cầu nối tiếp hợp chứa cấu trúc chuỗi, ví dụ chuỗi hyđrocarbyl, hoặc oligome của các đơn vị lặp lại ví dụ các đơn vị etylen glycol, nucleosit, hoặc axit amin.

Theo các phương án nhất định, cầu nối tiếp hợp chứa một hoặc nhiều nhóm được chọn từ alkyl, amino, oxo, amit, đisulfua, polyetylen glycol, ete, thioete, và hyđroxylamino. Theo các phương án nhất định, cầu nối tiếp hợp chứa nhóm được chọn từ các nhóm alkyl, amino, oxo, amit và ete. Theo các phương án nhất định, cầu nối tiếp hợp chứa nhóm được chọn từ các nhóm alkyl và amit. Theo các phương án nhất định, cầu nối tiếp hợp chứa nhóm được chọn từ các nhóm alkyl và ete. Theo các phương án nhất định, cầu nối tiếp hợp chứa ít nhất là một gốc photpho. Theo các phương án nhất định, cầu nối tiếp hợp chứa ít nhất là một nhóm photphat. Theo các phương án nhất định, cầu nối tiếp hợp bao gồm ít nhất là một nhóm liên kết trung tính.

Theo các phương án nhất định, cầu nối tiếp hợp, bao gồm cầu nối tiếp hợp được mô tả ở trên, là gốc liên kết hai chức, ví dụ, các gốc đã biết trong lĩnh vực là hữu dụng để gắn các nhóm tiếp hợp vào hợp chất ban đầu, ví dụ các oligonucleotit được đề xuất trong bản mô tả này. Nhìn chung, gốc liên kết hai chức chứa ít nhất là hai nhóm chức. Một trong các nhóm chức được chọn để liên kết với vị trí cụ thể trên hợp chất và nhóm kia được chọn để liên kết với nhóm tiếp hợp. Các ví dụ về nhóm chức sử dụng trong gốc liên kết hai chức bao gồm nhưng không giới hạn ở chất ưa điện tử để phản ứng với nhóm ưa nhân và chất ưa nhân để phản ứng với nhóm ưa điện tử. Theo các phương án nhất định, gốc liên kết hai chức chứa một hoặc nhiều nhóm được chọn từ amino, hyđroxyl, axit carboxylic, thiol, alkyl, alkenyl, và alkynyl.

Các ví dụ về cầu nối tiếp hợp bao gồm nhưng không giới hạn ở pyroliđin, axit 8-amino-3,6-dioxaoctanoic (ADO), sucxinimiđyl 4-(N-maleimiđometyl) xyclohexan-1-carboxylat (SMCC) và axit 6-aminohexanoic (AHEX hoặc AHA). Các cầu nối tiếp hợp khác bao gồm nhưng không giới hạn ở C_1-C_{10} alkyl được thế hoặc không được thế, C_2-C_{10} alkenyl được thế hoặc không được thế hoặc C_2-C_{10} alkynyl được thế hoặc không được thế, trong đó danh sách không làm giới hạn sáng chế về các nhóm thế được ưu

tiên bao gồm hyđroxyl, amino, alkoxy, carboxy, benzyl, phenyl, nitro, thiol, thioalkoxy, halogen, alkyl, aryl, alkenyl và alkynyl.

Theo các phương án nhất định, cầu nối tiếp hợp chứa 1-10 nucleosit cầu nối. Theo các phương án nhất định, các nucleosit cầu nối này là các nucleosit được cải biến. Theo các phương án nhất định các nucleosit cầu nối này chứa gốc đường cải biến. Theo các phương án nhất định, các nucleosit cầu nối không được cải biến. Theo các phương án nhất định, các nucleosit cầu nối chứa bazơ dị vòng được bảo vệ tùy ý được chọn từ purin, purin được thế, pyrimiđin hoặc pyrimiđin được thế. Theo các phương án nhất định, gốc phân cắt được là nucleosit được chọn từ uraxin, tymin, xytosin, 4-N-benzoylxytosin, 5-metylxytosin, 4-N-benzoyl-5-metylxytosin, ađenin, 6-N-benzoylađenin, guanin và 2-N-isobutyrylguanin. Thường mong muốn là các nucleosit cầu nối được phân cắt khỏi hợp chất sau khi nó đến mô đích. Theo đó, các nucleosit cầu nối thường được liên kết với nhau và với phần còn lại của hợp chất thông qua các liên kết có thể phân cắt được. Theo các phương án nhất định, các liên kết có thể phân cắt được này là liên kết phosphođieste.

Ở đây, các nucleosit cầu nối không được coi là một phần của oligonucleotit. Theo đó, theo các phương án trong đó hợp chất chứa oligonucleotit bao gồm số lượng hoặc khoảng giá trị xác định của các nucleosit được liên kết và/hoặc tỷ lệ phần trăm bổ sung xác định đối với axit nucleic tham chiếu và hợp chất còn chứa nhóm tiếp hợp chứa cầu nối tiếp hợp chứa các nucleosit cầu nối, các nucleosit cầu nối này không được tính vào chiều dài của oligonucleotit và không được sử dụng để xác định tỷ lệ phần trăm bổ sung của oligonucleotit đối với axit nucleic tham chiếu. Ví dụ, hợp chất có thể chứa (1) oligonucleotit cải biến bao gồm 8-30 nucleosit và (2) nhóm tiếp hợp chứa 1-10 nucleosit cầu nối mà liền kề với các nucleosit của oligonucleotit cải biến. Tổng số nucleosit liền kề được liên kết trong hợp chất này lớn hơn 30. Theo cách khác, hợp chất có thể chứa oligonucleotit cải biến bao gồm 8-30 nucleosit và không có nhóm tiếp hợp. Tổng số nucleosit liền kề được liên kết trong hợp chất này không lớn hơn 30. Trừ khi có chỉ dẫn khác cầu nối tiếp hợp chứa không nhiều hơn 10 nucleosit cầu nối. Theo các phương án nhất định, cầu nối tiếp hợp chứa không nhiều hơn 5 nucleosit cầu nối. Theo các phương án nhất định, cầu nối tiếp hợp chứa không nhiều hơn 3 nucleosit cầu nối. Theo các phương án nhất định, cầu nối tiếp hợp chứa không nhiều hơn 2 nucleosit cầu nối. Theo các phương án nhất định, cầu nối tiếp hợp chứa không nhiều hơn 1 nucleosit cầu nối.

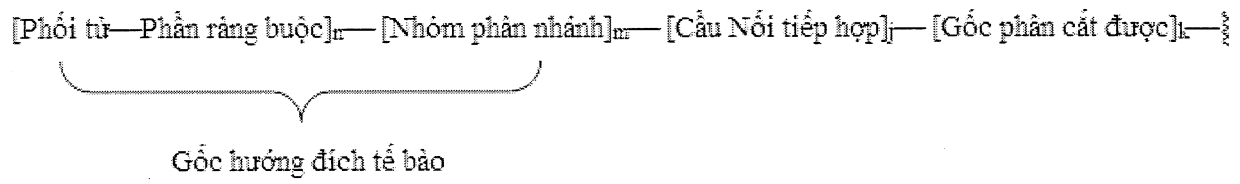
Theo các phương án nhất định, điều mong muốn là nhóm tiếp hợp được phân cắt ra khỏi oligonucleotit. Ví dụ, trong các trường hợp nhất định hợp chất chứa gốc tiếp hợp cụ thể được hấp thụ tốt hơn bởi loại tế bào cụ thể, nhưng ngay khi hợp chất được hấp thụ, mong muốn là nhóm tiếp hợp được phân cắt để giải phóng ra oligonucleotit không được tiếp hợp hoặc ban đầu. Do đó, thể tiếp hợp nhất định có thể chứa một hoặc nhiều gốc có thể phân cắt được, thường là ở trong cầu nối tiếp hợp. Theo các phương án nhất định, gốc phân cắt được là liên kết có thể phân cắt được. Theo các phương án nhất định, gốc phân cắt được là nhóm của các nguyên tử chứa ít nhất là một liên kết có thể phân cắt được. Theo các phương án nhất định, gốc phân cắt được chứa nhóm của các nguyên tử có một, hai, ba, bốn, hoặc nhiều hơn bốn liên kết có thể phân cắt được. Theo các phương án nhất định, gốc phân cắt được được phân cắt chọn lọc bên trong tế bào hoặc khoang dưới tế bào, ví dụ lysosom. Theo các phương án nhất định, gốc phân cắt được được phân cắt chọn lọc bằng enzym nội bào, ví dụ nucleaza.

Theo các phương án nhất định, liên kết có thể phân cắt được được chọn trong số: amit, este, ete, một hoặc cả hai este của phosphođieste, photphat este, carbamat, hoặc đisulfua. Theo các phương án nhất định, liên kết có thể phân cắt được là một hoặc cả hai este của phosphođieste. Theo các phương án nhất định, gốc phân cắt được chứa photphat hoặc phosphođieste. Theo các phương án nhất định, gốc phân cắt được là liên kết photphat giữa oligonucleotit và gốc tiếp hợp hoặc nhóm tiếp hợp.

Theo các phương án nhất định, gốc phân cắt được chứa hoặc bao gồm một hoặc nhiều nucleosit cầu nối. Theo các phương án nhất định, một hoặc nhiều nucleosit cầu nối được liên kết với nhau và/hoặc với phần còn lại của hợp chất thông qua các liên kết có thể phân cắt được. Theo các phương án nhất định, các liên kết có thể phân cắt được này là liên kết phosphođieste không được cải biến. Theo các phương án nhất định, gốc phân cắt được là 2'-deoxy nucleosit mà được gắn với một trong hai nucleosit ở đầu tận cùng 3' hoặc 5' của oligonucleotit bằng liên kết photphat giữa các nucleosit và gắn cộng hóa trị với phần còn lại của cầu nối tiếp hợp hoặc gốc tiếp hợp bằng liên kết photphat hoặc phosphorothioat. Theo các phương án nhất định, gốc phân cắt được là 2'-deoxyađenosin.

3.Các gốc tiếp hợp hướng đích tế bào nhất định

Theo các phương án nhất định, nhóm tiếp hợp chứa gốc tiếp hợp hướng đích tế bào. Theo các phương án nhất định, nhóm tiếp hợp có công thức chung:



trong đó n nằm trong khoảng từ 1 đến khoảng 3, m bằng 0 khi n bằng 1, m bằng 1 khi n bằng 2 hoặc lớn hơn, j bằng 1 hoặc 0, và k bằng 1 hoặc 0.

Theo các phương án nhất định, n bằng 1, j bằng 1 và k bằng 0. Theo các phương án nhất định, n bằng 1, j bằng 0 và k bằng 1. Theo các phương án nhất định, n bằng 1, j bằng 1 và k bằng 1. Theo các phương án nhất định, n bằng 2, j bằng 1 và k bằng 0. Theo các phương án nhất định, n bằng 2, j bằng 0 và k bằng 1. Theo các phương án nhất định, n bằng 2, j bằng 1 và k bằng 1. Theo các phương án nhất định, n bằng 3, j bằng 1 và k bằng 0. Theo các phương án nhất định, n bằng 3, j bằng 0 và k bằng 1. Theo các phương án nhất định, n bằng 3, j bằng 1 và k bằng 1.

Theo các phương án nhất định, nhóm tiếp hợp chứa gốc hướng đích tế bào mà có ít nhất là một phối tử ràng buộc. Theo các phương án nhất định, gốc hướng đích tế bào chứa hai phối tử ràng buộc gắn cộng hóa trị vào nhóm phân nhánh. Theo các phương án nhất định, gốc hướng đích tế bào chứa ba phối tử ràng buộc gắn cộng hóa trị vào nhóm phân nhánh.

Theo các phương án nhất định, gốc hướng đích tế bào chứa nhóm phân nhánh chứa một hoặc nhiều nhóm được chọn từ các nhóm alkyl, amino, oxo, amit, đisulfua, polyetylen glycol, ete, thioete và hyđroxylamino. Theo các phương án nhất định, nhóm phân nhánh chứa nhóm béo phân nhánh chứa nhóm được chọn từ các nhóm alkyl, amino, oxo, amit, đisulfua, polyetylen glycol, ete, thioete và hyđroxylamino. Theo các phương án nhất định, nhóm béo phân nhánh chứa nhóm được chọn từ các nhóm alkyl, amino, oxo, amit và ete. Theo các phương án nhất định, nhóm béo phân nhánh chứa nhóm được chọn từ các nhóm alkyl, amino và ete. Theo các phương án nhất định, nhóm béo phân nhánh chứa nhóm được

chọn từ các nhóm alkyl và ete. Theo các phương án nhất định, nhóm phân nhánh chứa hệ đơn vòng hoặc hệ đa vòng.

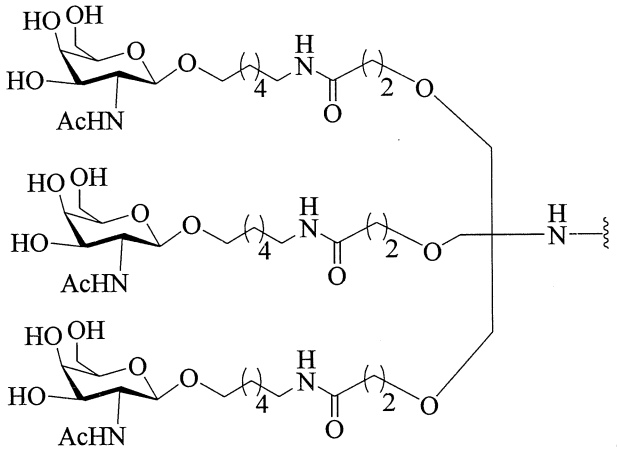
Theo các phương án nhất định, mỗi phần ràng buộc của gốc hướng đích tế bào chứa một hoặc nhiều nhóm được chọn từ alkyl, alkyl được thế, ete, thioete, đisulfua, amino, oxo, amit, phosphođieste, và polyetylen glycol, ở dạng kết hợp bất kỳ. Theo các phương án nhất định, mỗi phần ràng buộc là nhóm béo mạch thẳng chứa một hoặc nhiều nhóm được chọn từ alkyl, ete, thioete, đisulfua, amino, oxo, amit, và polyetylen glycol, ở dạng kết hợp bất kỳ. Theo các phương án nhất định, mỗi phần ràng buộc là nhóm béo mạch thẳng chứa một hoặc nhiều nhóm được chọn từ alkyl, phosphođieste, ete, amino, oxo, và amit, ở dạng kết hợp bất kỳ. Theo các phương án nhất định, mỗi phần ràng buộc là nhóm béo mạch thẳng chứa một hoặc nhiều nhóm được chọn từ alkyl, ete, amino, oxo, và amid, ở dạng kết hợp bất kỳ. Theo các phương án nhất định, mỗi phần ràng buộc là nhóm béo mạch thẳng chứa một hoặc nhiều nhóm được chọn từ alkyl, amino, và oxo, ở dạng kết hợp bất kỳ. Theo các phương án nhất định, mỗi phần ràng buộc là nhóm béo mạch thẳng chứa một hoặc nhiều nhóm được chọn từ alkyl và oxo, ở dạng kết hợp bất kỳ. Theo các phương án nhất định, mỗi phần ràng buộc là nhóm béo mạch thẳng chứa một hoặc nhiều nhóm được chọn từ alkyl và phosphođieste, ở dạng kết hợp bất kỳ. Theo các phương án nhất định, mỗi phần ràng buộc chứa ít nhất là một nhóm liên kết photpho hoặc nhóm liên kết trung tính. Theo các phương án nhất định, mỗi phần ràng buộc chứa chuỗi có chiều dài từ khoảng 6 đến khoảng 20 nguyên tử. Theo các phương án nhất định, mỗi phần ràng buộc chứa chuỗi có chiều dài từ khoảng 10 đến khoảng 18 nguyên tử. Theo các phương án nhất định, mỗi phần ràng buộc có chiều dài chuỗi chứa khoảng 10 nguyên tử.

Theo các phương án nhất định, mỗi phối tử của gốc hướng đích tế bào có ái lực đối với ít nhất là một kiểu thụ thể trên tế bào đích. Theo các phương án nhất định, mỗi phối tử có ái lực đối với ít nhất là một kiểu thụ thể trên bề mặt của tế bào gan động vật có vú. Theo các phương án nhất định, mỗi phối tử có ái lực đối với thụ thể asialoglycoprotein gan (ASGP-R). Theo các phương án nhất định, mỗi phối tử là carbohyđrat. Theo các phương án nhất định, mỗi phối tử độc lập được chọn từ galactoza, N-axetyl galactozaamin (GalNAc), manoza, glucoza, glucozaamin và fucoza. Theo các phương án nhất định, mỗi phối tử là N-axetyl galactozaamin (GalNAc). Theo các phương án nhất định, gốc hướng đích tế bào

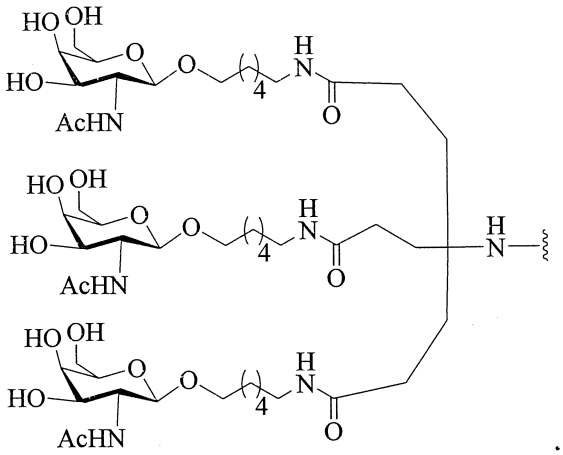
chứa 3 phối tử GalNAc. Theo các phương án nhất định, gốc hướng đích tế bào chứa 2 phối tử GalNAc. Theo các phương án nhất định, gốc hướng đích tế bào chứa 1 phối tử GalNAc.

Theo các phương án nhất định, mỗi phối tử của gốc hướng đích tế bào là carbohyđrat, dẫn xuất carbohyđrat, carbohyđrat đã cải biến, polysacarit, polysacarit đã cải biến, hoặc dẫn xuất polysacarit. Theo các phương án nhất định, nhóm tiếp hợp chứa cụm carbohyđrat (*xem*, ví dụ, Maier et al., "Synthesis of Antisense Oligonucleotides Conjugated to a Multivalent Carbohydrate Cluster for Cellular Targeting," *Bioconjugate Chemistry*, 2003, 14, 18-29, hoặc Rensen et al., "Design and Synthesis of Novel *N*-Acetylgalactosamine-Terminated Glycolipids for Targeting of Lipoproteins to the Hepatic Asiaglycoprotein Receptor," *J. Med. Chem.* 2004, 47, 5798-5808, mà được kết hợp trong bản mô tả này để tham khảo đến toàn bộ nội dung của chúng). Theo các phương án nhất định, mỗi phối tử là đường amino hoặc đường thio. Ví dụ, đường amino có thể được chọn từ số lượng bất kỳ của hợp chất đã biết trong lĩnh vực, ví dụ axit sialic, α-D-galactosamin, axit β-muramic, 2-deoxy-2-metylamino-L-glucopyranoza, 4,6-diđeoxy-4-formamiđo-2,3-di-*O*-metyl-D-mannopyranoza, 2-deoxy-2-sulfoamino-D-glucopyranoza và *N*-sulfo-D-glucosamin, và axit *N*-glycoloyl-α-neuraminic. Ví dụ, đường thio có thể được chọn từ 5-Thio-β-D-glucopyranoza, metyl 2,3,4-tri-*O*-axetyl-1-thio-6-*O*-trityl-α-D-glucopyranosit, 4-thio-β-D-galactopyranoza, và etyl 3,4,6,7-tetra-*O*-axetyl-2-deoxy-1,5-dithio-α-D-*gluco*-heptopyranosit.

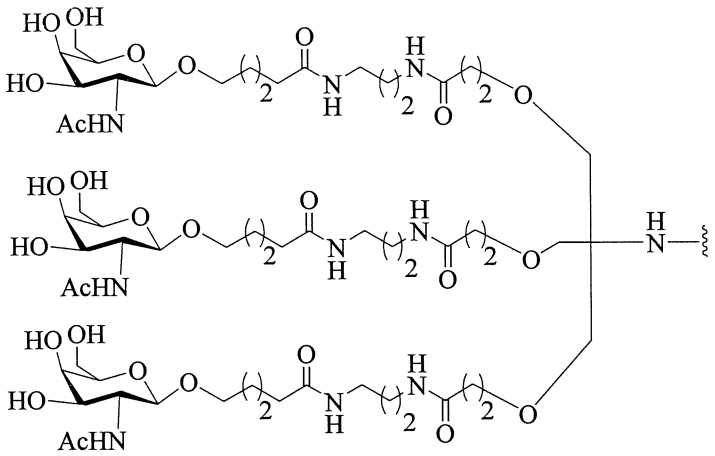
Theo các phương án nhất định, nhóm tiếp hợp chứa gốc hướng đích tế bào có công thức:



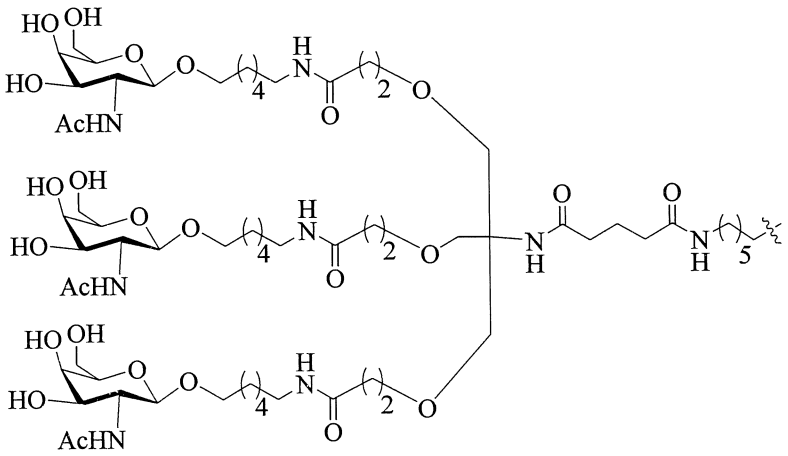
Theo các phương án nhất định, nhóm tiếp hợp chứa gốc hướng đích tế bào có công thức:



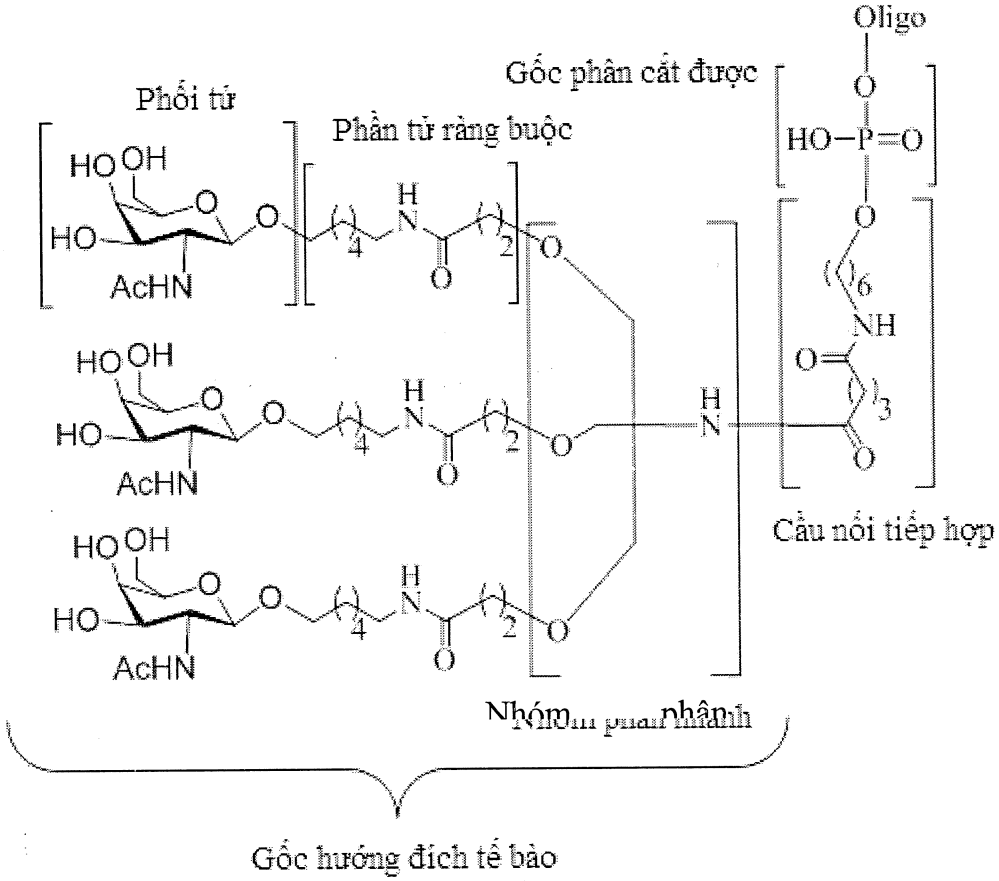
Theo các phương án nhất định, nhóm tiếp hợp chứa gốc hướng đích tế bào có công thức:



Theo các phương án nhất định, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này chứa nhóm tiếp hợp được mô tả trong bản mô tả này dưới dạng "LICA-1". LICA-1 được thể hiện dưới đây không có gốc có thể phân cắt tùy chọn ở đầu của cầu nối tiếp hợp:



Theo các phương án nhất định, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này chứa LICA-1 và gốc có thể phân cắt ở trong cầu nối tiếp hợp có công thức:



trong đó oligo là oligonucleotit.

Các tài liệu công bố đại diện mà hướng dẫn điều chế các nhóm tiếp hợp nhất định trong số các nhóm tiếp hợp nêu trên và hợp chất chứa nhóm tiếp hợp, phần ràng buộc, cầu nối tiếp hợp, nhóm phân nhánh, phối tử, gốc có thể phân cắt được cũng như là các cải biến khác bao gồm mà không giới hạn ở, US 5,994,517, US 6,300,319, US 6,660,720, US 6,906,182, US 7,262,177, US 7,491,805, US 8,106,022, US 7,723,509, US 9,127,276, US 2006/0148740, US 2011/0123520, WO 2013/033230 và WO 2012/037254, Biessen et al., *J. Med. Chem.* 1995, 38, 1846-1852, Lee et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2011,19, 2494-2500, Rensen et al., *J. Biol. Chem.* 2001, 276, 37577-37584, Rensen et al., *J. Med. Chem.* 2004, 47, 5798-5808, Sliedregt et al., *J. Med. Chem.* 1999, 42, 609-618, và

Valentijn et al., *Tetrahedron,* 1997, 53, 759-770, mỗi trong số chúng được kết hợp để tham khảo trong bản mô tả này đến toàn bộ nội dung của nó.

Theo các phương án nhất định, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này chứa oligonucleotit được cải biến chứa cấu trúc gapme hoặc đã cải biến hoàn toàn và nhóm tiếp hợp chứa ít nhất là một, hai, hoặc ba phối tử GalNAc. Theo các phương án nhất định hợp chất được mô tả trong bản mô tả này chứa nhóm tiếp hợp được tìm thấy trong tài liệu tham khảo bất kỳ sau đây: Lee, *Carbohydr Res*, 1978, 67, 509-514; Connolly et al., *J Biol Chem*, 1982, 257, 939-945; Pavia et al., *Int J Pep Protein Res*, 1983, 22, 539-548; Lee et al., *Biochem*, 1984, 23, 4255-4261; Lee et al., *Glycoconjugate J*, 1987, 4, 317-328; Toyokuni et al., *Tetrahedron Lett*, 1990, 31, 2673-2676; Biessen et al., *J Med Chem*, 1995, 38, 1538-1546; Valentijn et al., *Tetrahedron*, 1997, 53, 759-770; Kim et al., *Tetrahedron Lett*, 1997, 38, 3487-3490; Lee et al., *Bioconjug Chem*, 1997, 8, 762-765; Kato et al., *Glycobiol*, 2001, 11, 821-829; Rensen et al., *J Biol Chem*, 2001, 276, 37577-37584; Lee et al., *Methods Enzymol*, 2003, 362, 38-43; Westerlind et al., *Glycoconj J*, 2004, 21, 227-241; Lee et al., *Bioorg Med Chem Lett*, 2006, 16(19), 5132-5135; Maierhofer et al., *Bioorg Med Chem*, 2007, 15, 7661-7676; Khorev et al., *Bioorg Med Chem*, 2008, 16, 5216-5231; Lee et al., *Bioorg Med Chem*, 2011, 19, 2494-2500; Kornilova et al., Analyt Biochem, 2012, 425, 43-46; Pujol et al., *Angew Chemie Int Ed Engl*, 2012, 51, 7445-7448; Biessen et al., *J Med Chem*, 1995, 38, 1846-1852; Sliedregt et al., *J Med Chem*, 1999, 42, 609-618; Rensen et al., *J Med Chem*, 2004, 47, 5798-5808; Rensen et al., *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26, 169-175; van Rossenberg et al., *Gene Ther*, 2004, 11, 457-464; Sato et al., *J Am Chem Soc*, 2004, 126, 14013-14022; Lee et al., *J Org Chem*, 2012, 77, 7564-7571; Biessen et al., *FASEB J*, 2000, 14, 1784-1792; Rajur et al., *Bioconjug Chem*, 1997, 8, 935-940; Duff et al., *Methods Enzymol*, 2000, 313, 297-321; Maier et al., *Bioconjug Chem*, 2003, 14, 18-29; Jayaprakash et al., *Org Lett*, 2010, 12, 5410-5413; Manoharan, *Antisense Nucleic Acid Drug Dev*, 2002, 12, 103-128; Merwin et al., *Bioconjug Chem*, 1994, 5, 612-620; Tomiya et al., Bioorg Med Chem, 2013, 21, 5275-5281; các đơn quốc tế WO1998/013381; WO2011/038356; WO1997/046098; WO2008/098788; WO2004/101619; WO2012/037254; WO2011/120053; WO2011/100131; WO2011/163121; WO2012/177947; WO2013/033230; WO2013/075035; WO2012/083185; WO2012/083046; WO2009/082607; WO2009/134487; WO2010/144740;

WO2010/148013; WO1997/020563; WO2010/088537; WO2002/043771; WO2010/129709; WO2012/068187; WO2009/126933; WO2004/024757; WO2010/054406; WO2012/089352; WO2012/089602; WO2013/166121; WO2013/165816; các Bằng Sáng Chế Mỹ 4,751,219; 8,552,163; 6,908,903; 7,262,177; 5,994,517; 6,300,319; 8,106,022; 7,491,805; 7,491,805; 7,582,744; 8,137,695; 6,383,812; 6,525,031; 6,660,720; 7,723,509; 8,541,548; 8,344,125; 8,313,772; 8,349,308; 8,450,467; 8,501,930; 8,158,601; 7,262,177; 6,906,182; 6,620,916; 8,435,491; 8,404,862; 7,851,615; các Công Bố Đơn Sáng Chế Mỹ Đã Công Bố US2011/0097264; US2011/0097265; US2013/0004427; US2005/0164235; US2006/0148740; US2008/0281044; US2010/0240730; US2003/0119724; US2006/0183886; US2008/0206869; US2011/0269814; US2009/0286973; US2011/0207799; US2012/0136042; US2012/0165393; US2008/0281041; US2009/0203135; US2012/0035115; US2012/0095075; US2012/0101148; US2012/0128760; US2012/0157509; US2012/0230938; US2013/0109817; US2013/0121954; US2013/0178512; US2013/0236968; US2011/0123520; US2003/0077829; US2008/0108801; và US2009/0203132; mỗi tài liệu này được kết hợp để tham khảo đến toàn bộ nội dung của nó.

Chế phẩm và phương pháp sản xuất chế phẩm

Hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể được phối trộn với các chất có hoạt tính hoặc trơ dược dụng để điều chế dược phẩm hoặc chế phẩm. Dược phẩm và phương pháp tạo chế phẩm dược phẩm phụ thuộc vào nhiều tiêu chuẩn, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, đường sử dụng, hoặc quy mô của bệnh.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất hoặc muối của chúng. Theo các phương án nhất định, hợp chất là hợp chất đối nghĩa hoặc hợp chất dạng oligome. Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa hoặc bao gồm oligonucleotit được cải biến. Theo các phương án nhất định, dược phẩm chứa chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng thích hợp. Theo các phương án nhất định, dược phẩm chứa dung dịch nước muối tiệt trùng và một hoặc nhiều hợp chất. Theo các phương án nhất định, dược phẩm bao gồm dung dịch nước muối tiệt trùng và một hoặc nhiều hợp chất. Theo các phương án nhất định, nước muối tiệt trùng là nước muối thuộc loại sử dụng cho dược phẩm. Theo các phương án nhất định, dược phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất và

nước tiệt trùng. Theo các phương án nhất định, dược phẩm bao gồm một hợp chất và nước tiệt trùng. Theo các phương án nhất định, nước tiệt trùng là nước thuộc loại sử dụng cho dược phẩm. Theo các phương án nhất định, dược phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất và nước muối đệm phosphat (PBS). Theo các phương án nhất định, dược phẩm bao gồm một hoặc nhiều hợp chất và PBS tiệt trùng. Theo các phương án nhất định, PBS tiệt trùng là PBS thuộc loại sử dụng cho dược phẩm. Dược phẩm và phương pháp tạo chế phẩm dược phẩm phụ thuộc vào nhiều tiêu chuẩn, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, đường sử dụng, hoặc quy mô của bệnh.

Hợp chất được mô tả trong bản mô tả này hướng đích axit nucleic PCSK9 có thể được sử dụng trong dược phẩm bằng cách kết hợp hợp chất với chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng thích hợp. Theo các phương án nhất định, chất pha loãng dược dụng là nước, ví dụ nước tiệt trùng thích hợp để tiêm. Theo đó, theo một phương án, được sử dụng trong phương pháp được mô tả trong bản mô tả này là dược phẩm chứa hợp chất hướng đích axit nucleic PCSK9 và chất pha loãng dược dụng. Theo các phương án nhất định, chất pha loãng dược dụng là nước. Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa hoặc bao gồm oligonucleotit đã cải biến được đề xuất trong bản mô tả này.

Dược phẩm chứa hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này bao hàm muối dược dụng bất kỳ, este, hoặc muối của este này, hoặc oligonucleotit khác bất kỳ mà, khi sử dụng cho động vật, bao gồm người, có khả năng tạo ra (trực tiếp hoặc gián tiếp) chất chuyển hóa có hoạt tính sinh học hoặc gốc của chúng. Theo các phương án nhất định, hợp chất là hợp chất đối nghĩa hoặc hợp chất dạng oligome. Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa hoặc bao gồm oligonucleotit được cải biến. Theo đó, ví dụ, sáng chế cũng đề xuất muối dược dụng của hợp chất, tiền dược chất, muối dược dụng của tiền dược chất này, và các chất tương đương sinh học khác. Muối dược dụng thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, muối natri và kali.

Tiền dược chất có thể bao gồm sự kết hợp của nucleosit bổ sung ở một hoặc cả hai đầu của hợp chất mà được phân cắt bằng nucleaza nội sinh ở trong cơ thể, để tạo thành hợp chất có hoạt tính.

Theo các phương án nhất định, hợp chất hoặc chế phẩm còn chứa chất mang hoặc chất pha loãng dược dụng.

Các hợp chất được chọn nhất định

Khoảng 1540 hợp chất mới được thiết kế và một ít hợp chất được bộc lộ từ trước có chiều dài, hóa học, và cấu trúc khác nhau được thử nghiệm về tác dụng của chúng lên ARN thông tin mã hóa PCSK9 ở người *in vitro* ở một vài loại tế bào (Ví dụ 1-2). Trong số 1540 hợp chất được thử nghiệm về hiệu lực ở liều lượng đơn lẻ *in vitro*, 183 hợp chất được chọn được thử nghiệm về sự ức chế phụ thuộc liều lượng ở tế bào HepG2 (Ví dụ 2). Trong số 183 hợp chất được thử nhiệm bằng thử nghiệm đáp ứng liều lượng này, 134 oligonucleotit được chọn cho khả năng dung nạp *in vivo* đơn liều lượng ở động vật gặm nhấm. 134 oligonucleotit này được tiếp hợp ở đầu 3' với mũ đầu THA-C6-GalNAc3-(3R,5S)-5-(hyđroxymetyl) pyroliđin-3-ol photphat (được gọi tắt là 3'-THA).

Trong mô hình khả năng dung nạp ở động vật gặm nhấm đơn liều, các chuột BALB/c được sử dụng liều lượng với nồng độ cao của 3'-THA oligonucleotit và chất chỉ thị chức năng gan, ví dụ alanin transaminaza và aspartat transaminaza, được đo (Ví dụ 3). ISIS 863413 (SEQ ID NO.1096), ISIS 863419 (SEQ ID NO.1419), ISIS 863424 (SEQ ID NO.1297), ISIS 863425 (SEQ ID NO.1528), ISIS 863427 (SEQ ID NO.1145), ISIS 863433 (SEQ ID NO.1223), ISIS 863434 (SEQ ID NO.377), ISIS 863436 (SEQ ID NO.763), ISIS 863437 (SEQ ID NO.994), ISIS 863438 (SEQ ID NO.1071), ISIS 863439 (SEQ ID NO.1147), ISIS 863441 (SEQ ID NO.1302), ISIS 863444 (SEQ ID NO.1149), ISIS 863445 (SEQ ID NO.455), ISIS 863448 (SEQ ID NO.1380), ISIS 863452 (SEQ ID NO.691), ISIS 863472 (SEQ ID NO.926), ISIS 863473 (SEQ ID NO.1233), ISIS 863474 (SEQ ID NO.619), ISIS 863475 (SEQ ID NO.388), ISIS 863477 (SEQ ID NO.1542), ISIS 863479 (SEQ ID NO.1158), ISIS 863480 (SEQ ID NO.1235), ISIS 863481 (SEQ ID NO.389), ISIS 863482 (SEQ ID NO.1312), ISIS 863483 (SEQ ID NO.1240), ISIS 863484 (SEQ ID NO.549), ISIS 863485 (SEQ ID NO.550), ISIS 863486 (SEQ ID NO.781), ISIS 863489 (SEQ ID NO.939), ISIS 863490 (SEQ ID NO.1016), ISIS 863491 (SEQ ID NO.1243), ISIS 863493 (SEQ ID NO.629), ISIS 863494 (SEQ ID NO.1017), ISIS 863495 (SEQ ID NO.1092), ISIS 863496 (SEQ ID NO.1244), ISIS 863497 (SEQ ID NO.554), ISIS 863498 (SEQ ID NO.478), ISIS 863499 (SEQ ID NO.1094), ISIS 863502 (SEQ ID NO.563), ISIS 863506 (SEQ ID NO.410), ISIS 863507 (SEQ ID NO.1411), ISIS 863509 (SEQ ID NO.721), ISIS 863510 (SEQ ID NO.1258), ISIS 863511 (SEQ ID NO.645), ISIS

863512 (SEQ ID NO.955), ISIS 863514 (SEQ ID NO.1413), ISIS 863516 (SEQ ID NO.881), ISIS 863517 (SEQ ID NO.648), ISIS 863518 (SEQ ID NO.725), ISIS 863520 (SEQ ID NO.1111), ISIS 863522 (SEQ ID NO.1188), ISIS 863524 (SEQ ID NO.885), ISIS 863525 (SEQ ID NO.504), ISIS 863526 (SEQ ID NO.1043), ISIS 863527 (SEQ ID NO.1195), ISIS 863531 (SEQ ID NO.426), ISIS 863533 (SEQ ID NO.427), ISIS 863536 (SEQ ID NO.585), ISIS 863537 (SEQ ID NO.1047), ISIS 863538 (SEQ ID NO.353), ISIS 863539 (SEQ ID NO.1352), ISIS 863541 (SEQ ID NO.1203), ISIS 863545 (SEQ ID NO.1516), ISIS 863547 (SEQ ID NO.1213), ISIS 863548 (SEQ ID NO.367), ISIS 863549 (SEQ ID NO.1061), ISIS 863550 (SEQ ID NO.523), ISIS 863552 (SEQ ID NO.831), và ISIS 863553 (SEQ ID NO.908) được coi là có thể dung nạp trong nghiên cứu này và được chọn để đánh giá thêm trong mô hình chuột chuyển gen.

Trong mô hình khả năng dung nạp chuột chuyển gen PCSK9, các chuột được cho sử dụng liều lượng với oligonucleotit tiếp hợp 3'-THA và hàm lượng trong huyết tương của alanin transaminaza, aspartat transaminaza, cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol và triglyxerit được đo (Ví dụ 4). ISIS 863433, ISIS 863490, ISIS 863512, ISIS 863527, ISIS 863538, ISIS 863425, ISIS 863438, ISIS 863439, ISIS 863444, ISIS 863413, ISIS 863434, ISIS 863436, ISIS 863494, và ISIS 863539 được phát hiện là có thể dung nạp. Các trình tự oligonucleotit được chọn này được tiếp hợp ở đầu 5' với mũ đầu Trishexylamino-(THA)-C6GalNAC3 (được gọi tắt là 5'-THA) và được thử nghiệm trong mô hình chuột CD-1. Oligonucleotit tiếp hợp 5'THA là ISIS 845219, ISIS 863568, ISIS 863576, ISIS 863577, ISIS 863579, ISIS 863581, ISIS 863582, ISIS 863587, ISIS 863633, ISIS 863637, ISIS 863655, ISIS 863670, ISIS 863681, và ISIS 863682.

Trong mô hình khả năng dung nạp chuột CD-1, các chuột được sử dụng liều lượng trong sáu tuần với liều lượng thay đổi của oligonucleotit đối nghĩa và chất chỉ thị khả năng dung nạp, ví dụ chất chỉ thị chức năng gan và thận (hàm lượng trong huyết tương của ALT, AST, albumin, BUN, creatinin, và bilirubin), chất chỉ thị huyết học (số lượng tế bào máu đối với RBC, WBC, tiểu cầu, bạch cầu trung tính, tế bào lympho, và bạch cầu đơn nhân, cũng như là hàm lượng hemoglobin, hematocrit, và MCV), và khối lượng cơ thể và khối lượng cơ quan được đo (Ví dụ 5). Chỉ những oligonucleotit này được chọn để đánh giá thêm trong mô hình chuột cống, khi mà việc điều trị mang lại hàm lượng trong huyết tương của các chất chỉ thị này ở trong khoảng giá trị mong đợi sau khi điều trị bằng olionucleotit

đối nghĩa. ISIS 863568, ISIS 863576, ISIS 863579, ISIS 863581, ISIS 863582, ISIS 863587, ISIS 863633, ISIS 863655, ISIS 863670, và ISIS 863681 được chọn để nghiên cứu thêm trong mô hình chuột cống.

Tương tự, trong mô hình chuột cống Sprague-Dawley, các chuột cống được sử dụng liều lượng trong 6 tuần với oligonucleotit đối nghĩa và chất chỉ thị khả năng dung nạp, ví dụ chất chỉ thị chức năng gan (hàm lượng trong huyết tương của ALT, AST, albumin, BUN, creatinin, và bilirubin), chất chỉ thị chức năng thận (hàm lượng trong nước tiểu của creatinin và protein tổng số), và khối lượng cơ thể hàng tuần, và khối lượng cơ quan cuối cùng được đo (Ví dụ 6).

Các oligonucleotit này cũng được thử nghiệm về độ nhớt của chúng (Ví dụ 8) và tất cả đều được phát hiện là tối ưu về độ nhớt của chúng ở tiêu chuẩn được thử nghiệm.

ISIS 863568, ISIS 863579, ISIS 863581, ISIS 863582, ISIS 863587, ISIS 863633, ISIS 863655, ISIS 863670, và ISIS 863681 được thử nghiệm trong nghiên cứu bốn tuần phụ thuộc liều lượng trong mô hình chuột chuyển gen PCSK9 về tính hiệu quả (Ví dụ 7). Khi kết thúc 4 tuần, gan chuột được phân tích về mức độ biểu hiện ARN thông tin mã hóa PCSK9 và ED_{50} được tính. Ngoài ra, hàm lượng protein PCSK9 trong huyết tương, hàm lượng LDL-cholesterol trong huyết tương, và hàm lượng thụ thể LDL trong gan được đo. Quan sát thấy rằng việc điều trị bằng oligonucleotit đối nghĩa dẫn đến sự ức chế của mức độ biểu hiện ARN thông tin mã hóa PCSK9 ở gan, sự giảm đi của hàm lượng LDL-cholesterol trong huyết tương, và sự tăng lên tương ứng của hàm lượng thụ thể LDL trong gan. Cụ thể là, việc điều trị ISIS 863633 được phát hiện là có hiệu quả.

ISIS 863568, ISIS 863579, ISIS 863581, ISIS 863582, ISIS 863587, ISIS 863633, ISIS 863655, ISIS 863670, và ISIS 863681 được thử nghiệm về hoạt tính, biên dạng dược động học và khả năng dung nạp trong nghiên cứu 12 tuần ở khỉ đuôi dài (Ví dụ 9). Việc điều trị bằng hợp chất mà có khả năng phản ứng chéo hoàn toàn với trình tự gen khỉ rhesus gây ra sự giảm đi của sự biểu hiện ARN thông tin mã hóa PCSK9 ở mô gan. Cụ thể là, việc điều trị bằng ISIS 863633, ISIS 863670, và ISIS 863681 gây ra sự giảm đi của sự biểu hiện ARN thông tin mã hóa PCSK9 ở mô gan, so với đối chứng PBS. Lưu ý rằng ISIS 863633 gây ra sự giảm đi cao nhất của sự biểu hiện ARN thông tin mã hóa PCSK9 so với đối chứng PBS. Sự thay đổi ở hàm lượng protein PCSK9, hàm lượng LDL-cholesterol, hàm lượng

cholesterol tổng số, và hàm lượng thụ thể LDL ở gan là hậu quả của sự ức chế của hàm lượng ARN thông tin mã hóa PCSK9. Việc điều trị bằng ISIS 863633, ISIS 863670, và ISIS 863681 gây ra sự giảm đi của hàm lượng protein PCSK9, hàm lượng LDL-cholesterol, hàm lượng cholesterol tổng số, và sự cảm ứng của hàm lượng thụ thể LDL ở gan, bằng ISIS 863633 gây ra sự thay đổi cao nhất. Việc điều trị bằng oligonucleotit đối nghĩa không gây ra bất kỳ sự thay đổi nào ở hàm lượng HDL-cholesterol hoặc triglyxerit. Do đó, về mặt hoạt tính, ISIS 863633 hữu hiệu nhất trong nghiên cứu ở khỉ. Việc điều trị bằng hợp chất được dung nạp tốt ở khỉ, cụ thể là, việc điều trị bằng ISIS 863633.

Các hợp chất mới được so sánh với các hợp chất được thiết kế trước đây, bao gồm ISIS 405879 và ISIS 405995, mà được xác định trước đây là một số trong số các hợp chất đối nghĩa hiệu nghiệm nhất *in vitro* (xem ví dụ, Bằng Sáng Chế Mỹ 8,084,437), cũng như là ISIS 431131 và ISIS 480604, mà được mô tả trước đây trong Bằng Sáng Chế Mỹ 9,127,276 (Ví dụ 10). So sánh từng cái một chứng tỏ rằng ISIS 863568, ISIS 863579, ISIS 863581, ISIS 863582, ISIS 863587, ISIS 863633, ISIS 863655, ISIS 863670, và ISIS 863681 hữu hiệu hơn so với bất kỳ oligonucleotit nào được bộc lộ công khai trước đây.

Theo đó, theo sáng chế là hợp chất có một hoặc nhiều tính chất được cải thiện bất kỳ. Theo các phương án nhất định, hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này hiệu nghiệm và có thể dung nạp.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các Ví dụ dưới đây mô tả quy trình sàng lọc để nhận diện các hợp chất dẫn đầu hướng đích PCSK9. Trong số hơn 1540 oligonucleotit được sàng lọc, ISIS 863568, ISIS 863579, ISIS 863581, ISIS 863582, ISIS 863587, ISIS 863633, ISIS 863655, ISIS 863670, và ISIS 863681 nổi bật như là các hợp chất hàng đầu. Cụ thể là, ISIS 863633 thể hiện sự kết hợp tốt nhất của các tính chất về mặt hiệu lực và khả năng dung nạp trong số hơn 1540 oligonucleotit.

Sự bộc lộ không làm giới hạn sáng chế và sự kết hợp để tham khảo

Mặc dù danh mục trình tự kèm theo đơn này chỉ ra mỗi trình tự là "ARN" hoặc "ADN" như yêu cầu, trên thực tế, các trình tự này có thể được cải biến với sự kết hợp bất kỳ của các cải biến hóa học. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực dễ dàng nhận ra rằng

các ký hiệu như "ARN" hoặc "ADN" để mô tả oligonucleotit được cải biến là, trong các trường hợp nhất định, tùy biến. Ví dụ, oligonucleotit chứa nucleosit chứa gốc đường 2'-OH và bazơ tymin có thể được mô tả là ADN có đường cải biến (2'-OH đối với 2'-H tự nhiên của ADN) hoặc là ARN có bazơ được cải biến (tymin (uraxin được metyl hóa) đối với uraxin tự nhiên của ARN). Như được đề xuất trong bản mô tả này, ký hiệu '0' đối với thử nghiệm ức chế mARN chỉ chỉ ra rằng oligonucleotit đối nghĩa không ức chế mức độ biểu hiện mARN.

Theo đó, trình tự axit nucleic được đề xuất trong bản mô tả này, bao gồm, nhưng không giới hạn ở các trình tự axit nucleic trong danh mục trình tự, được dự định là bao hàm các axit nucleic chứa dạng kết hợp bất kỳ của ARN và/hoặc ADN tự nhiên hoặc được cải biến, bao gồm, nhưng không giới hạn ở các axit nucleic có nucleobazơ cải biến này. Để làm ví dụ thêm nhưng không làm giới hạn sáng chế, oligonucleotit có trình tự nucleobazơ "ATCGATCG" bao hàm oligonucleotit bất kỳ có trình tự nucleobazơ này, dù được cải biến hay không được cải biến, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, hợp chất chứa các bazơ ARN, ví dụ hợp chất có trình tự "AUCGAUCG" và hợp chất có một số bazơ ADN và một số bazơ ARN ví dụ "AUCGATCG" và hợp chất có các nucleobazơ cải biến khác, ví dụ "AT^{m}CGAUCG," trong đó ^{m}C được sử dụng trong bản mô tả để chỉ bazơ xytosin chứa nhóm metyl ở vị trí 5.

Mặc dù các hợp chất, chế phẩm và phương pháp nhất định được mô tả trong bản mô tả này được mô tả với nét đặc trưng theo các phương án nhất định, các ví dụ sau đây chỉ để minh họa hợp chất được mô tả trong bản mô tả này và không được dự định là làm giới hạn chúng. Mỗi tài liệu tham khảo được chỉ ra trong sáng chế được kết hợp trong bản mô tả này để tham khảo đến toàn bộ nội dung của nó.

Ví dụ 1: Sự ức chế đối nghĩa của PCSK9 của người trong tế bào HepG2 bằng gapme 3-10-3 cEt

Oligonucleotit đối nghĩa được thiết kế hướng đích axit nucleic PCSK9 và được thử nghiệm về hiệu quả của chúng trên ARN thông tin mã hóa PCSK9 in vitro. Oligonucleotit đối nghĩa thể khảm trong các Bảng dưới đây được thiết kế dưới dạng gapme 3-10-3 cEt. Gapme có chiều dài 16 nucleosit, trong đó đoạn cách quãng trung tâm chứa mười 2'-deoxynucleosit và được củng cố bên bằng các đoạn cánh trên đầu 5' và đầu 3' gồm ba

nucleosit trong mỗi đoạn. Mỗi nucleosit trong đoạn cánh 5' và mỗi nucleosit trong đoạn cánh 3' có sự cải biến đường cEt. Liên kết giữa các nucleosit trong toàn bộ mỗi gapme là liên kết phosphorothioat (P=S). Tất cả các gốc xytosin trong toàn bộ mỗi gapme là 5-metylxytosin.

"Vị trí bắt đầu" chỉ ra nucleosit ở gần 5' nhất mà gapme được hướng đích trong trình tự gen người. "vị trí kết thúc" chỉ ra nucleosit ở gần 3' nhất mà gapme được hướng đích trình tự gen người. Mỗi gapme được liệt kê trong các Bảng dưới đây được hướng đích ARN thông tin mã hóa PCSK9 của người, được chỉ định trong bản mô tả này dưới dạng SEQ ID NO.1 (Mã Số Truy Cập GENBANK NM_174936.3) hoặc trình tự hệ gen người PCSK9, được chỉ định trong bản mô tả này dưới dạng SEQ ID NO.2 (Mã Số Truy Cập GENBANK NC_000001.11 được cắt cụt từ nucleotit 55036001 đến 55068000). 'n/a' chỉ ra rằng oligonucleotit đối nghĩa không hướng đích rình tự gen cụ thể đó với mức độ bổ sung 100%.

Oligonucleotit đối nghĩa được thử nghiệm trong dãy thí nghiệm mà có điều kiện nuôi cấy tương tự. Kết quả đối với mỗi thí nghiệm được trình bày trong các bảng riêng rẽ được thể hiện dưới đây.

Nghiên cứu 1

Tế bào HepG2 được nuôi cấy ở mật độ 20000 tế bào mỗi giếng được chuyển nạp bằng cách sử dụng đục lỗ điện với 1000 nM oligonucleotit đối nghĩa. ISIS 431131, được bộc lộ trước đây trong WO2014179620, cũng được bao gồm trong nghiên cứu này làm oligonucleotit dấu hiệu nhận biết. Sau khoảng thời gian xử lý bằng khoảng 24 giờ, phân lập ARN từ các tế bào và đo hàm lượng ARN thông tin mã hóa PCSK9 bằng PCR thời gian thực định lượng. Sử dụng bộ đoạn mồi đoạn dò PCSK9 của người từ ABI (ID# Hs03037355_m1) để đo hàm lượng mARN. Điều chỉnh hàm lượng ARN thông tin mã hóa PCSK9 theo hàm lượng ARN tổng số, như đo được bằng RIBOGREEN®. Kết quả thể hiện dưới dạng phần trăm ức chế của PCSK9, tương quan với tế bào đối chứng không được xử lý. Một vài trong số các oligonucleotit mới được thiết kế hiệu nghiệm hơn so với oligonucleotit được bộc lộ trước đây, ISIS 431131.

Bảng 1

Sự ức chế của ARN thông tin mã hóa PCSK9 bằng gapme 3-10-3 cEt hướng đích SEQ ID NO.1 và SEQ ID NO.2

ISIS NO	Vị trí bắt đầu SEQ ID NO.1	Vị trí kết thúc SEQ ID NO.1	Trình tự	Tỷ lệ ức chế (%)	Vị trí bắt đầu SEQ ID NO.2	Vị trí kết thúc SEQ ID NO.2	SEQ ID NO.
431131	1015	1034	GTCACACTTGCTGGCCTGTC	3	Không có	Không có	3
859373	Không có	Không có	TCTGCCGTCCTTCCCA	36	4562	4577	4
859377	Không có	Không có	AGCATCTGCCGTCCTT	62	4566	4581	5
859381	Không có	Không có	TGTCAAGCACCACAGC	31	5010	5025	6
859385	Không có	Không có	TGACTTGTCAAGCACC	61	5015	5030	7
859389	Không có	Không có	ATAAGTGACTTGTCAA	45	5020	5035	8
859393	Không có	Không có	GCATTGTAAGTTCACT	84	5138	5153	9
859397	Không có	Không có	GCTTGCATTGTAAGTT	29	5142	5157	10
859401	Không có	Không có	GGTTTTCCCAGCTCTG	85	5897	5912	11
859405	Không có	Không có	CTCTGGTTTTCCCAGC	72	5901	5916	12
859409	Không có	Không có	CCACCTCTGGTTTTCC	67	5905	5920	13
859413	Không có	Không có	GTCTGCTCCAACTGCT	43	6714	6729	14
859417	Không có	Không có	CTCTTGTCTGCTCCAA	55	6719	6734	15
859421	Không có	Không có	TTTAGCTCTTGTCTGC	45	6724	6739	16
859425	Không có	Không có	GCAAGTCCCTGCTAGA	18	11238	11253	17
859429	Không có	Không có	CACCTGCAAGTCCCTG	15	11243	11258	18
859433	Không có	Không có	ATTGCCACCTGCAAGT	4	11248	11263	19
859437	Không có	Không có	TCATTCTCTCCTCAGG	58	11294	11309	20
859441	Không có	Không có	TGGACCCACCACATTG	34	11383	11398	21
859445	Không có	Không có	TGCATGGACCCACCAC	61	11387	11402	22
859449	Không có	Không có	CATGTTGCATGGACCC	61	11392	11407	23
859453	Không có	Không có	ACAGTAGCCCCCCAAC	46	11608	11623	24
859457	Không có	Không có	TCACACAGTAGCCCCC	52	11612	11627	25
859461	Không có	Không có	AAAGTCACACAGTAGC	51	11616	11631	26
859465	Không có	Không có	GGTCACACAGTTTGGG	58	11639	11654	27
859469	Không có	Không có	ACATATGCAAGGTCAC	74	11649	11664	28
859473	Không có	Không có	ACTCAGACATATGCAA	32	11655	11670	29
859477	Không có	Không có	AGTGTCCCTCTTGGTC	59	11950	11965	30
859481	Không có	Không có	TGCCAGTGTCCCTCTT	37	11954	11969	31
859485	Không có	Không có	TGATCCTCTGCCAGTG	58	11962	11977	32
859489	Không có	Không có	TCTGTGATCCTCTGCC	50	11966	11981	33
859493	Không có	Không có	GGTCTCTGTGATCCTC	67	11970	11985	34
859497	Không có	Không có	AGCTCTAGGGCCCATG	6	12671	12686	35
859501	Không có	Không có	AGCCAGCTCTAGGGCC	0	12675	12690	36
859505	Không có	Không có	GTGGGTGCTCAAAACG	28	12924	12939	37
859509	Không có	Không có	AATAATGCCCCCGTAG	26	13176	13191	38
859513	Không có	Không có	CTGGTTAATAATGCCC	47	13182	13197	39
859517	Không có	Không có	CTGGATACATTGGCAG	25	14125	14140	40
859521	Không có	Không có	CTCTGAGTGTGTTAGG	54	14473	14488	41
859525	Không có	Không có	TGCTCTCTGAGTGTGT	26	14477	14492	42
859529	Không có	Không có	GCATGCTGAGCAGGTC	78	14541	14556	43
859533	Không có	Không có	TGTAGCATGCTGAGCA	73	14545	14560	44
859537	Không có	Không có	ATTCAGTGGCTGCTCT	0	14755	14770	45
859541	Không có	Không có	GAGCAATTCAGTGGCT	24	14760	14775	46
859310	979	994	TCCTCGGGCACATTCT	34	16371	16386	47
468460	1075	1090	TTGGCCACGCCGGCAT	8	16705	16720	48
859545	Không có	Không có	ATTTAGCAGCTACGGC	35	17441	17456	49
859549	Không có	Không có	CAACTATTTAGCAGCT	36	17446	17461	50
859553	Không có	Không có	AGGTTACCGCTGTCAG	73	20914	20929	51
859557	Không có	Không có	GACCTAGGTTACCGCT	33	20919	20934	52
859314	1498	1513	CCACTCTGTGACACAA	79	21470	21485	53
859318	1503	1518	ATGTCCCACTCTGTGA	49	21475	21490	54
859561	Không có	Không có	CTCGAAGGTAAGCCGC	66	21891	21906	55
859565	Không có	Không có	CAGCACTGTCCTGCAG	20	22880	22895	56
859569	Không có	Không có	TTTTTGCTGGTTTGAG	34	23030	23045	57
859573	Không có	Không có	CACTTTTTTGCTGGTT	58	23034	23049	58
859577	Không có	Không có	AATTCCACTTTTTTGC	15	23039	23054	59
859581	Không có	Không có	ATCTGTGCACTATCCT	28	23069	23084	60
859585	Không có	Không có	TGGCATCTGTGCACTA	55	23073	23088	61
859589	Không có	Không có	TCTCACACGAGCATTA	16	23176	23191	62
859593	Không có	Không có	CTGCCTCTCACACGAG	46	23181	23196	63
859597	Không có	Không có	TCTTATGGAGGAGGAA	23	23853	23868	64
859601	Không có	Không có	TGTTTTCGACACAGGG	68	24225	24240	65
859605	Không có	Không có	GGCATGTTTTCGACAC	68	24229	24244	66
859609	Không có	Không có	CATCTTTTCAGTACTC	43	26516	26531	67
859613	Không có	Không có	ATCGCATCTTTTCAGT	31	26520	26535	68
859322	2429	2444	CTGTCACTGGAGCTCC	26	27572	27587	69
859325	2495	2510	GTCGGAACCATTTTAA	34	27638	27653	70

859329	2501	2516	GGACAAGTCGGAACCA	29	27644	27659	71
859333	2505	2520	AGAGGGACAAGTCGGA	61	27648	27663	72
859337	3461	3476	ATCTCCGCCAGGCCAG	24	28604	28619	73
859341	3465	3480	AAGCATCTCCGCCAGG	68	28608	28623	74
859345	3470	3485	CTTAGAAGCATCTCCG	61	28613	28628	75
859349	3476	3491	CCATGCCTTAGAAGCA	58	28619	28634	76
859353	3538	3553	TGTCTGCTTGCTTGGG	62	28681	28696	77
859357	3544	3559	GATAAATGTCTGCTTG	37	28687	28702	78
859361	3593	3608	GTCTAGAAAAGTTGGC	63	28736	28751	79
859365	3597	3612	ACAGGTCTAGAAAAGT	64	28740	28755	80
859369	3606	3621	AAAAGCAAAACAGGTC	33	28749	28764	81

Bảng 2

Sự ức chế của ARN thông tin mã hóa PCSK9 bằng gapme 3-10-3 cEt hướng đích SEQ ID NO.1 và SEQ ID NO.2

ISIS NO	Vị trí bắt đầu SEQ ID NO.1	Vị trí kết thúc SEQ ID NO.1	Trình tự	Tỷ lệ ức chế (%)	Vị trí bắt đầu SEQ ID NO.2	Vị trí kết thúc SEQ ID NO.2	SEQ ID NO
431131	1015	1034	GTCACACTTGCTGGCCTGTC	0	Không có	Không có	3
859374	Không có	Không có	ATCTGCCGTCCTTCCC	42	4563	4578	82
859378	Không có	Không có	CAGCATCTGCCGTCCT	62	4567	4582	83
859382	Không có	Không có	CTTGTCAAGCACCACA	61	5012	5027	84
859386	Không có	Không có	GTGACTTGTCAAGCAC	10	5016	5031	85
859390	Không có	Không có	TGTAAGTTCACTCATG	56	5134	5149	86
859394	Không có	Không có	TGCATTGTAAGTTCAC	71	5139	5154	87
859398	Không có	Không có	GGGCTTGCATTGTAAG	13	5144	5159	88
859402	Không có	Không có	TGGTTTTCCCAGCTCT	78	5898	5913	89
859406	Không có	Không có	CCTCTGGTTTTCCCAG	61	5902	5917	90
859410	Không có	Không có	TCCACCTCTGGTTTTC	41	5906	5921	91
859414	Không có	Không có	TTGTCTGCTCCAACTG	39	6716	6731	92
859418	Không có	Không có	GCTCTTGTCTGCTCCA	71	6720	6735	93
859422	Không có	Không có	TATAAATCTCCCATCC	0	7280	7295	94
859426	Không có	Không có	CTGCAAGTCCCTGCTA	12	11240	11255	95
859430	Không có	Không có	CCACCTGCAAGTCCCT	26	11244	11259	96
859434	Không có	Không có	CTCTCCTCAGGCCAGG	64	11289	11304	97
859438	Không có	Không có	CCCACCACATTGCATC	37	11379	11394	98
859442	Không có	Không có	ATGGACCCACCACATT	10	11384	11399	99
859446	Không có	Không có	TTGCATGGACCCACCA	40	11388	11403	100
859450	Không có	Không có	CGAGAACCGGTAAGGG	34	11447	11462	101
859454	Không có	Không có	CACAGTAGCCCCCCAA	32	11609	11624	102
859458	Không có	Không có	GTCACACAGTAGCCCC	69	11613	11628	103
859462	Không có	Không có	GCAAAGTCACACAGTA	64	11618	11633	104
859466	Không có	Không có	AGGTCACACAGTTTGG	83	11640	11655	105
859470	Không có	Không có	GACATATGCAAGGTCA	40	11650	11665	106
859474	Không có	Không có	TCCCTCTTGGTCTCTG	55	11946	11961	107
859478	Không có	Không có	CAGTGTCCCTCTTGGT	67	11951	11966	108
859482	Không có	Không có	CTGCCAGTGTCCCTCT	1	11955	11970	109
859486	Không có	Không có	GTGATCCTCTGCCAGT	35	11963	11978	110
859490	Không có	Không có	CTCTGTGATCCTCTGC	68	11967	11982	111
859494	Không có	Không có	GGGTCTCTGTGATCCT	33	11971	11986	112
859498	Không có	Không có	CAGCTCTAGGGCCCAT	56	12672	12687	113
859502	Không có	Không có	CAGCCAGCTCTAGGGC	31	12676	12691	114
859506	Không có	Không có	AGTGGGTGCTCAAAAC	23	12925	12940	115
859510	Không có	Không có	TTAATAATGCCCCCGT	32	13178	13193	116
859514	Không có	Không có	CCTGGTTAATAATGCC	36	13183	13198	117
859518	Không có	Không có	GAGTGTGTTAGGAGCT	83	14469	14484	118
859522	Không có	Không có	TCTCTGAGTGTGTTAG	21	14474	14489	119
859526	Không có	Không có	CTTGCTCTCTGAGTGT	42	14479	14494	120
859530	Không có	Không có	AGCATGCTGAGCAGGT	54	14542	14557	121
859534	Không có	Không có	CTGTAGCATGCTGAGC	71	14546	14561	122
859538	Không có	Không có	AATTCAGTGGCTGCTC	27	14756	14771	123
859542	Không có	Không có	AGAGCAATTCAGTGGC	42	14761	14776	124
859311	981	996	CCTCCTCGGGCACATT	14	16373	16388	125
468460	1075	1090	TTGGCCACGCCGGCAT	0	16705	16720	48
859546	Không có	Không có	CTATTTAGCAGCTACG	57	17443	17458	126
859550	Không có	Không có	TCAACTATTTAGCAGC	56	17447	17462	127
859554	Không có	Không có	TAGGTTACCGCTGTCA	47	20915	20930	128

859558	Không có	Không có	GGACCTAGGTTACCGC	49	20920	20935	129
859315	1499	1514	CCCACTCTGTGACACA	94	21471	21486	130
859319	1505	1520	TGATGTCCCACTCTGT	31	21477	21492	131
859562	Không có	Không có	GTCCTGCAGCCTCTAG	30	22873	22888	132
859566	Không có	Không có	CCAGCACTGTCCTGCA	54	22881	22896	133
859570	Không có	Không có	TTTTTTGCTGGTTTGA	33	23031	23046	134
859574	Không có	Không có	CCACTTTTTTGCTGGT	21	23035	23050	135
859578	Không có	Không có	CAATTCCACTTTTTTG	41	23040	23055	136
859582	Không có	Không có	CATCTGTGCACTATCC	48	23070	23085	137
859586	Không có	Không có	ATGGCATCTGTGCACT	30	23074	23089	138
859590	Không có	Không có	CCTCTCACACGAGCAT	48	23178	23193	139
859594	Không có	Không có	TCTGCCTCTCACACGA	29	23182	23197	140
859598	Không có	Không có	TTCGACACAGGGTAGC	67	24221	24236	141
859602	Không có	Không có	ATGTTTTCGACACAGG	66	24226	24241	142
859606	Không có	Không có	TGGGCATGTTTTCGAC	0	24231	24246	143
859610	Không có	Không có	GCATCTTTTCAGTACT	55	26517	26532	144
859614	Không có	Không có	CATCGCATCTTTTCAG	40	26521	26536	145
468484	2430	2445	GCTGTCACTGGAGCTC	46	27573	27588	146
859326	2497	2512	AAGTCGGAACCATTTT	56	27640	27655	147
859330	2502	2517	GGGACAAGTCGGAACC	57	27645	27660	148
859334	3458	3473	TCCGCCAGGCCAGTGA	33	28601	28616	149
859338	3462	3477	CATCTCCGCCAGGCCA	57	28605	28620	150
859342	3466	3481	GAAGCATCTCCGCCAG	56	28609	28624	151
859346	3472	3487	GCCTTAGAAGCATCTC	67	28615	28630	152
859350	3477	3492	ACCATGCCTTAGAAGC	41	28620	28635	153
859354	3540	3555	AATGTCTGCTTGCTTG	69	28683	28698	154
859358	3546	3561	AAGATAAATGTCTGCT	69	28689	28704	155
859362	3594	3609	GGTCTAGAAAAGTTGG	51	28737	28752	156
859366	3602	3617	GCAAAACAGGTCTAGA	52	28745	28760	157
859370	3632	3647	ACCCAGAATAAATATC	28	28775	28790	158

Bảng 3

Sự ức chế của ARN thông tin mã hóa PCSK9 bằng gapme 3-10-3 cEt hướng đích SEQ ID NO.1 và SEQ ID NO.2

ISIS NO	Vị trí bắt đầu SEQ ID NO.1	Vị trí kết thúc SEQ ID NO.1	Trình tự	Tỷ lệ ức chế (%)	Vị trí bắt đầu SEQ ID NO.2	Vị trí kết thúc SEQ ID NO.2	SEQ ID NO.
431131	1015	1034	GTCACACTTGCTGGCCTGTC	10	Không có	Không có	3
859375	Không có	Không có	CATCTGCCGTCCTTCC	28	4564	4579	159
859379	Không có	Không có	CCAGCATCTGCCGTCC	55	4568	4583	160
859383	Không có	Không có	ACTTGTCAAGCACCAC	66	5013	5028	161
859387	Không có	Không có	AGTGACTTGTCAAGCA	84	5017	5032	162
859391	Không có	Không có	ATTGTAAGTTCACTCA	70	5136	5151	163
859395	Không có	Không có	TTGCATTGTAAGTTCA	82	5140	5155	164
859399	Không có	Không có	AAATTGAATGAATTGG	26	5768	5783	165
859403	Không có	Không có	CTGGTTTTCCCAGCTC	73	5899	5914	166
859407	Không có	Không có	ACCTCTGGTTTTCCCA	77	5903	5918	167
859411	Không có	Không có	TTCCACCTCTGGTTTT	23	5907	5922	168
859415	Không có	Không có	CTTGTCTGCTCCAACT	22	6717	6732	169
859419	Không có	Không có	AGCTCTTGTCTGCTCC	81	6721	6736	170
859423	Không có	Không có	ATTGAGGGAAAAAATC	12	7468	7483	171
859427	Không có	Không có	CCTGCAAGTCCCTGCT	42	11241	11256	172
859431	Không có	Không có	GCCACCTGCAAGTCCC	47	11245	11260	173
859435	Không có	Không có	ATTCTCTCCTCAGGCC	52	11292	11307	174
859439	Không có	Không có	GACCCACCACATTGCA	48	11381	11396	175
859443	Không có	Không có	CATGGACCCACCACAT	25	11385	11400	176
859447	Không có	Không có	GTTGCATGGACCCACC	65	11389	11404	177
859451	Không có	Không có	AGTAGCCCCCCAACTT	0	11606	11621	178
859455	Không có	Không có	ACACAGTAGCCCCCCA	42	11610	11625	179
859459	Không có	Không có	AGTCACACAGTAGCCC	83	11614	11629	180
859463	Không có	Không có	CACACAGTTTGGGTGT	37	11636	11651	181
859467	Không có	Không có	ATATGCAAGGTCACAC	49	11647	11662	182
859471	Không có	Không có	AGACATATGCAAGGTC	46	11651	11666	183
859475	Không có	Không có	TGTCCCTCTTGGTCTC	61	11948	11963	184
859479	Không có	Không có	CCAGTGTCCCTCTTGG	35	11952	11967	185
859483	Không có	Không có	TCTGCCAGTGTCCCTC	27	11956	11971	186
859487	Không có	Không có	TGTGATCCTCTGCCAG	42	11964	11979	187

859491	Không có	Không có	TCTCTGTGATCCTCTG	73	11968	11983	188
859495	Không có	Không có	TCTAGGGCCCATGCTT	21	12668	12683	189
859499	Không có	Không có	CCAGCTCTAGGGCCCA	53	12673	12688	190
859503	Không có	Không có	GGCAGCCAGCTCTAGG	42	12678	12693	191
859507	Không có	Không có	CGCACAGTGGGTGCTC	41	12930	12945	192
859511	Không có	Không có	GGTTAATAATGCCCCC	58	13180	13195	193
859515	Không có	Không có	GCCTGGTTAATAATGC	0	13184	13199	194
859519	Không có	Không có	CTGAGTGTGTTAGGAG	52	14471	14486	195
859523	Không có	Không có	CTCTCTGAGTGTGTTA	57	14475	14490	196
859527	Không có	Không có	TGCTGAGCAGGTCCTT	47	14538	14553	197
859531	Không có	Không có	TAGCATGCTGAGCAGG	79	14543	14558	198
859535	Không có	Không có	TTCTGTAGCATGCTGA	50	14548	14563	199
859539	Không có	Không có	CAATTCAGTGGCTGCT	62	14757	14772	200
859543	Không có	Không có	ACAGAGCAATTCAGTG	49	14763	14778	201
468460	1075	1090	TTGGCCACGCCGGCAT	29	16705	16720	48
859547	Không có	Không có	ACTATTTAGCAGCTAC	65	17444	17459	202
859551	Không có	Không có	GTCAACTATTTAGCAG	73	17448	17463	203
859555	Không có	Không có	CTAGGTTACCGCTGTC	60	20916	20931	204
859559	Không có	Không có	GGGACCTAGGTTACCG	31	20921	20936	205
859312	1495	1510	CTCTGTGACACAAAGC	69	21467	21482	206
859316	1501	1516	GTCCCACTCTGTGACA	66	21473	21488	207
859563	Không có	Không có	GCACTGTCCTGCAGCC	44	22878	22893	208
859567	Không có	Không có	ATCCAGCACTGTCCTG	47	22883	22898	209
859571	Không có	Không có	CTTTTTTGCTGGTTTG	77	23032	23047	210
859575	Không có	Không có	TCCACTTTTTTGCTGG	0	23036	23051	211
859579	Không có	Không có	TGTGCACTATCCTGTA	39	23066	23081	212
859583	Không có	Không có	GCATCTGTGCACTATC	73	23071	23086	213
859587	Không có	Không có	AGATGGCATCTGTGCA	65	23076	23091	214
859591	Không có	Không có	GCCTCTCACACGAGCA	57	23179	23194	215
859595	Không có	Không có	ACTCTGCCTCTCACAC	27	23184	23199	216
859599	Không có	Không có	TTTTCGACACAGGGTA	69	24223	24238	217
859603	Không có	Không có	CATGTTTTCGACACAG	69	24227	24242	218
859607	Không có	Không có	CTTTTCAGTACTCTAT	28	26513	26528	219
859611	Không có	Không có	CGCATCTTTTCAGTAC	70	26518	26533	220
859615	Không có	Không có	TCCATCGCATCTTTTC	51	26523	26538	221
859320	2425	2440	CACTGGAGCTCCTGGG	45	27568	27583	222
859323	2431	2446	GGCTGTCACTGGAGCT	33	27574	27589	223
859327	2498	2513	CAAGTCGGAACCATTT	52	27641	27656	224
859331	2503	2518	AGGGACAAGTCGGAAC	28	27646	27661	225
859335	3459	3474	CTCCGCCAGGCCAGTG	25	28602	28617	226
859339	3463	3478	GCATCTCCGCCAGGCC	56	28606	28621	227
859343	3467	3482	AGAAGCATCTCCGCCA	63	28610	28625	228
859347	3474	3489	ATGCCTTAGAAGCATC	8	28617	28632	229
859351	3478	3493	GACCATGCCTTAGAAG	30	28621	28636	230
859355	3541	3556	AAATGTCTGCTTGCTT	51	28684	28699	231
859359	3589	3604	AGAAAAGTTGGCTGTA	37	28732	28747	232
859363	3595	3610	AGGTCTAGAAAAGTTG	74	28738	28753	233
859367	3604	3619	AAGCAAAACAGGTCTA	37	28747	28762	234
859371	3633	3648	AACCCAGAATAAATAT	30	28776	28791	235

Bảng 4

Sự ức chế của ARN thông tin mã hóa PCSK9 bằng gapme 3-10-3 cEt hướng đích SEQ ID NO.1 và SEQ ID NO.2

ISIS NO	Vị trí bắt đầu SEQ ID NO.1	Vị trí kết thúc SEQ ID NO.1	Trình tự	Tỷ lệ ức chế (%)	Vị trí bắt đầu SEQ ID NO.2	Vị trí kết thúc SEQ ID NO.2	SEQ ID NO.
431131	1015	1034	GTCACACTTGCTGGCCTGTC	0	Không có	Không có	3
468460	1075	1090	TTGGCCACGCCGGCAT	25	16705	16720	48
859313	1497	1512	CACTCTGTGACACAAA	59	21469	21484	236
859317	1502	1517	TGTCCCACTCTGTGAC	10	21474	21489	237
859321	2428	2443	TGTCACTGGAGCTCCT	17	27571	27586	238
859324	2432	2447	GGGCTGTCACTGGAGC	46	27575	27590	239
859328	2499	2514	ACAAGTCGGAACCATT	60	27642	27657	240
859332	2504	2519	GAGGGACAAGTCGGAA	1	27647	27662	241
859336	3460	3475	TCTCCGCCAGGCCAGT	20	28603	28618	242
859340	3464	3479	AGCATCTCCGCCAGGC	60	28607	28622	243
859344	3468	3483	TAGAAGCATCTCCGCC	59	28611	28626	244

859348	3475	3490	CATGCCTTAGAAGCAT	0	28618	28633	245
859352	3480	3495	CCGACCATGCCTTAGA	63	28623	28638	246
859356	3542	3557	TAAATGTCTGCTTGCT	67	28685	28700	247
859360	3591	3606	CTAGAAAAGTTGGCTG	59	28734	28749	248
859364	3596	3611	CAGGTCTAGAAAAGTT	44	28739	28754	249
859368	3605	3620	AAAGCAAAACAGGTCT	62	28748	28763	250
859372	Không có	Không có	TGCCGTCCTTCCCACC	17	4560	4575	251
859376	Không có	Không có	GCATCTGCCGTCCTTC	40	4565	4580	252
859380	Không có	Không có	TCCCAGCATCTGCCGT	49	4570	4585	253
859384	Không có	Không có	GACTTGTCAAGCACCA	83	5014	5029	254
859388	Không có	Không có	AAGTGACTTGTCAAGC	77	5018	5033	255
859392	Không có	Không có	CATTGTAAGTTCACTC	77	5137	5152	256
859396	Không có	Không có	CTTGCATTGTAAGTTC	65	5141	5156	257
859400	Không có	Không có	TTTCCCAGCTCTGTAT	28	5894	5909	258
859404	Không có	Không có	TCTGGTTTTCCCAGCT	48	5900	5915	259
859408	Không có	Không có	CACCTCTGGTTTTCCC	78	5904	5919	260
859412	Không có	Không có	CTTCCACCTCTGGTTT	28	5908	5923	261
859416	Không có	Không có	TCTTGTCTGCTCCAAC	13	6718	6733	262
859420	Không có	Không có	TAGCTCTTGTCTGCTC	39	6722	6737	263
859424	Không có	Không có	ACCCTAGGTGTACTTT	27	7779	7794	264
859428	Không có	Không có	ACCTGCAAGTCCCTGC	31	11242	11257	265
859432	Không có	Không có	TGCCACCTGCAAGTCC	44	11246	11261	266
859436	Không có	Không có	CATTCTCTCCTCAGGC	38	11293	11308	267
859440	Không có	Không có	GGACCCACCACATTGC	19	11382	11397	268
859444	Không có	Không có	GCATGGACCCACCACA	56	11386	11401	269
859448	Không có	Không có	TGTTGCATGGACCCAC	53	11390	11405	270
859452	Không có	Không có	CAGTAGCCCCCCAACT	19	11607	11622	271
859456	Không có	Không có	CACACAGTAGCCCCCC	56	11611	11626	272
859460	Không có	Không có	AAGTCACACAGTAGCC	32	11615	11630	273
859464	Không có	Không có	GTCACACAGTTTGGGT	69	11638	11653	274
859468	Không có	Không có	CATATGCAAGGTCACA	59	11648	11663	275
859472	Không có	Không có	TCAGACATATGCAAGG	72	11653	11668	276
859476	Không có	Không có	GTGTCCCTCTTGGTCT	67	11949	11964	277
859480	Không có	Không có	GCCAGTGTCCCTCTTG	46	11953	11968	278
859484	Không có	Không có	CCTCTGCCAGTGTCCC	34	11958	11973	279
859488	Không có	Không có	CTGTGATCCTCTGCCA	58	11965	11980	280
859492	Không có	Không có	GTCTCTGTGATCCTCT	71	11969	11984	281
859496	Không có	Không có	GCTCTAGGGCCCATGC	16	12670	12685	282
859500	Không có	Không có	GCCAGCTCTAGGGCCC	16	12674	12689	283
859504	Không có	Không có	AGAGAAATGCATGCTA	68	12841	12856	284
859508	Không có	Không có	GGCGCACAGTGGGTGC	0	12932	12947	285
859512	Không có	Không có	TGGTTAATAATGCCCC	40	13181	13196	286
859516	Không có	Không có	TTGCCTGGTTAATAAT	12	13186	13201	287
859520	Không có	Không có	TCTGAGTGTGTTAGGA	62	14472	14487	288
859524	Không có	Không có	GCTCTCTGAGTGTGTT	56	14476	14491	289
859528	Không có	Không có	CATGCTGAGCAGGTCC	66	14540	14555	290
859532	Không có	Không có	GTAGCATGCTGAGCAG	79	14544	14559	291
859536	Không có	Không có	TCAGTGGCTGCTCTGA	24	14753	14768	292
859540	Không có	Không có	GCAATTCAGTGGCTGC	33	14758	14773	293
859544	Không có	Không có	TAGTTAACACACAGAA	17	16208	16223	294
859548	Không có	Không có	AACTATTTAGCAGCTA	43	17445	17460	295
859552	Không có	Không có	CGTCAACTATTTAGCA	66	17449	17464	296
859556	Không có	Không có	CCTAGGTTACCGCTGT	33	20917	20932	297
859560	Không có	Không có	GCACAGACCCTGACTG	23	21567	21582	298
859564	Không có	Không có	AGCACTGTCCTGCAGC	48	22879	22894	299
859568	Không có	Không có	TTTTGCTGGTTTGAGA	52	23029	23044	300
859572	Không có	Không có	ACTTTTTTGCTGGTTT	70	23033	23048	301
859576	Không có	Không có	ATTCCACTTTTTTGCT	24	23038	23053	302
859580	Không có	Không có	TCTGTGCACTATCCTG	38	23068	23083	303
859584	Không có	Không có	GGCATCTGTGCACTAT	75	23072	23087	304
859588	Không có	Không có	TCACACGAGCATTAAG	34	23174	23189	305
859592	Không có	Không có	TGCCTCTCACACGAGC	38	23180	23195	306
859596	Không có	Không có	TAGACAGGATCAACTC	18	23406	23421	307
859600	Không có	Không có	GTTTTCGACACAGGGT	61	24224	24239	308
859604	Không có	Không có	GCATGTTTTCGACACA	63	24228	24243	309
859608	Không có	Không có	ATCTTTTCAGTACTCT	48	26515	26530	310
859612	Không có	Không có	TCGCATCTTTTCAGTA	31	26519	26534	311
859616	Không có	Không có	AGCAGCTAGGCCACAG	20	26841	26856	312

Nghiên cứu 2

Tế bào HepG2 được nuôi cấy ở mật độ 20000 tế bào mỗi giếng được chuyển nạp bằng cách sử dụng đục lỗ điện với 3000 nM oligonucleotit đối nghĩa. Sau khoảng thời gian xử lý bằng khoảng 24 giờ, phân lập ARN từ các tế bào và đo hàm lượng ARN thông tin mã hóa PCSK9 bằng PCR thời gian thực định lượng. Sử dụng bộ đoạn mồi đoạn dò PCSK9 của người từ ABI (ID# Hs03037355_m1) để đo hàm lượng mARN. Điều chỉnh hàm lượng ARN thông tin mã hóa PCSK9 theo hàm lượng ARN tổng số, như đo được bằng RIBOGREEN®. Kết quả thể hiện dưới dạng phần trăm ức chế của PCSK9, tương quan với tế bào đối chứng không được xử lý.

Bảng 5

Sự ức chế của ARN thông tin mã hóa PCSK9 bằng gapme 3-10-3 cEt hướng đích SEQ ID NO.1 và SEQ ID NO.2

ISIS NO	Vị trí bắt đầu SEQ ID NO.1	Vị trí kết thúc SEQ ID NO.1	Trình tự	Tỷ lệ ức chế (%)	Vị trí bắt đầu SEQ ID NO.2	Vị trí kết thúc SEQ ID NO.2	SEQ ID NO.
848304	757	772	AACTTCAAGGCCAGCT	66	Không có	Không có	313
848215	108	123	CTGAACTGAACGGCGG	68	3583	3598	314
848231	320	335	GGCGAGGAGACCTAGA	87	3795	3810	315
848247	485	500	ACGCAAGGCTAGCACC	77	3960	3975	316
848788	Không có	Không có	GGCAAGCCCGCTTTCT	88	4456	4471	317
848804	Không có	Không có	CCCTTTTAAAGATTAG	67	5053	5068	318
848820	Không có	Không có	CCAGAGAAGAAACATC	62	5524	5539	319
848836	Không có	Không có	AAGAATCTGGAGCTGC	84	6430	6445	320
848852	Không có	Không có	CACTGAGGACCAAATT	65	6806	6821	321
848868	Không có	Không có	GCTATATAAAGGAATA	65	7161	7176	322
848884	Không có	Không có	CATGAGCAAGTCACTC	65	7387	7402	323
848900	Không có	Không có	AGTATAGTAGATGATA	82	7720	7735	324
848262	614	629	CGAGAGGTGGGTCTCC	54	7887	7902	325
466848	673	688	GTGAGGTATCCCCGGC	88	7946	7961	326
848289	689	704	GACATGCAGGATCTTG	79	7962	7977	327
848916	Không có	Không có	GGGAATTCTATACAGA	72	8193	8208	328
848932	Không có	Không có	CACCGAAGATGTGACA	51	8521	8536	329
848948	Không có	Không có	AAGGGAAAGGCCTGAG	53	9040	9055	330
848964	Không có	Không có	CCCCACAGGCAGCCTC	61	9610	9625	331
848980	Không có	Không có	CCGGAGGACAGACTAG	27	10368	10383	332
848319	862	877	TGGTATTCATCCGCCC	60	10623	10638	333
848996	Không có	Không có	AGCCAAACGGAGCTGG	51	11093	11108	334
849012	Không có	Không có	AAAGGAACAGGCTCTT	56	11842	11857	335
849028	Không có	Không có	CTCTAGGGCCCATGCT	56	12669	12684	336
849044	Không có	Không có	GGATACACAGGCTCGC	96	13108	13123	337
849060	Không có	Không có	GATGATGTGACCACTG	86	13864	13879	338
849076	Không có	Không có	GGCCAGCAAGGTGGGC	35	14277	14292	339
849092	Không có	Không có	TGCTAGTAGGTCTGGG	72	14675	14690	340
849108	Không có	Không có	CCAAAGGAAGACTTCA	70	15400	15415	341
849124	Không có	Không có	ATTTAAAGACTCAAAG	16	15870	15885	342
849140	Không có	Không có	ACATTTGTGGGAGAGG	56	16250	16265	343
848334	984	999	CGTCCTCCTCGGGCAC	85	16376	16391	344
848348	1018	1033	TCACACTTGCTGGCCT	52	16648	16663	345
848364	1061	1076	ATCCCGGCCGCTGACC	57	16691	16706	346
468460	1075	1090	TTGGCCACGCCGGCAT	48	16705	16720	48
848379	1085	1100	GCTGGCACCCTTGGCC	57	16715	16730	347
849156	Không có	Không có	AAGACATAAAGACATC	89	17083	17098	348
849172	Không có	Không có	CAGAAGGTTATTGATT	68	17735	17750	349
849188	Không có	Không có	TGCTAGTTATTAAGCA	15	18080	18095	350
849204	Không có	Không có	CAGTAACAGCTCTTTT	80	19020	19035	351
849220	Không có	Không có	CCTTATTATCCCTTTC	70	19396	19411	352

849236	Không có	Không có	CAACATCAAATTCTGC	92	19658	19673	353
848395	1165	1180	TTCCGAATAAACTCCA	73	19996	20011	354
848411	1345	1360	ACCTCGGGAGCTGAGG	20	20176	20191	355
849252	Không có	Không có	GATGGAGGTTTCGAGC	87	20381	20396	356
849268	Không có	Không có	TATCAAGTGGTTCTAA	44	21039	21054	357
848427	1458	1473	CACCAATGATGTCCTC	45	21430	21445	358
849284	Không có	Không có	TCTTATCGGCCAGGTG	75	21810	21825	359
848443	1608	1623	TGGCAGAGAAGTGGAT	21	22101	22116	360
848459	1730	1745	CCATACAGTCCTGCAA	40	22512	22527	361
848475	1807	1822	GAGCAGCTCAGCAGCT	44	22589	22604	362
849300	Không có	Không có	TACAGAAGAGCTGGAG	61	22767	22782	363
849316	Không có	Không có	ACACAGAGTGGTTTCA	79	23262	23277	364
848489	1951	1966	CTGCAGTTGGCCTGGG	57	23571	23586	365
848505	2006	2021	GTGGCAGTGGACACGG	71	23626	23641	366
849332	Không có	Không có	AGGAGAAGTAAGGTCA	91	23828	23843	367
849348	Không có	Không có	GGGCATGTTTTCGACA	65	24230	24245	368
849364	Không có	Không có	TTCCACCCAGAGATGG	34	25105	25120	369
849380	Không có	Không có	CGGTATGGTGGTGGCA	71	25630	25645	370
849396	Không có	Không có	GGGCAAGTGGATCCAA	38	26364	26379	371
849412	Không có	Không có	CCACACTTCATTTCTC	35	27298	27313	372
848521	2225	2240	GCAGGCCACGGTCACC	67	27368	27383	373
848537	2483	2498	TTAAAGCTCAGCCCCA	67	27626	27641	374
848553	2560	2575	CCCCGGAAAGGCGGAA	39	27703	27718	375
848569	2704	2719	CCGAGCACAGCTCGAC	62	27847	27862	376
848584	2739	2754	ACGGACATCGGCACAT	92	27882	27897	377
848600	2776	2791	GGCACGGAACAAGAGC	87	27919	27934	378
848616	2888	2903	ACCTTTCACACTCACC	92	28031	28046	379
468491	2971	2986	TGCCATCCAGAAAGCT	64	28114	28129	380
848646	3085	3100	CACCTTTGGGTGTTGC	80	28228	28243	381
848662	3132	3147	CCACTGCACACTGCCG	87	28275	28290	382
848678	3220	3235	TGGTTCCAGGTTTCTT	87	28363	28378	383
848693	3253	3268	CCTGCTGTGTGAGCTT	93	28396	28411	384
848709	3290	3305	CTTCAGAGCCAGCCCA	65	28433	28448	385
848725	3380	3395	CCGAGCTTCCTGGTCT	92	28523	28538	386
848741	3433	3448	GGGTGATAACGGAAAA	62	28576	28591	387
848756	3547	3562	AAAGATAAATGTCTGC	92	28690	28705	388
848772	3631	3646	CCCAGAATAAATATCT	89	28774	28789	389

Bảng 6

Sự ức chế của ARN thông tin mã hóa PCSK9 bằng gapme 3-10-3 cEt hướng đích SEQ ID NO.1 và SEQ ID NO.2

ISIS NO	Vị trí bắt đầu SEQ ID NO.1	Vị trí kết thúc SEQ ID NO.1	Trình tự	PCSK9 (Tỷ lệ ức chế (%))	Vị trí bắt đầu SEQ ID NO.2	Vị trí kết thúc SEQ ID NO.2	SEQ ID NO.
848216	123	138	CTCCAGGCTCAGACCC	82	3598	3613	390
848232	353	368	GCCCATGAGGGCCAGG	67	3828	3843	391
848248	486	501	AACGCAAGGCTAGCAC	62	3961	3976	392
848789	Không có	Không có	CTATAATGGCAAGCCC	76	4463	4478	393
848805	Không có	Không có	CGTAGGGACGATTGTC	65	5073	5088	394
848821	Không có	Không có	ATGAACTTGAGGAGGC	85	5558	5573	395
848837	Không có	Không có	TTGGAAGAATCTGGAG	81	6434	6449	396
848853	Không có	Không có	CAACACTGAGGACCAA	77	6809	6824	397
848869	Không có	Không có	GGCAACACTTCTTAAA	60	7219	7234	398
848885	Không có	Không có	GTGCAGCCATGAGCAA	73	7394	7409	399
848901	Không có	Không có	ACAGAGTATAGTAGAT	73	7724	7739	400
848263	616	631	TGCGAGAGGTGGGTCT	42	7889	7904	401
848275	674	689	GGTGAGGTATCCCCGG	67	7947	7962	402
848290	690	705	AGACATGCAGGATCTT	56	7963	7978	403
848917	Không có	Không có	TCAAATGAAGATAGAC	68	8237	8252	404
848933	Không có	Không có	GAATACCCAGTCCCCT	49	8548	8563	405
848949	Không có	Không có	CTCAAGGGAAAGGCCT	59	9043	9058	406
848965	Không có	Không có	CATGGCAGCGGTGAAC	47	9638	9653	407
848981	Không có	Không có	GATCAAACCTGTCCCC	42	10427	10442	408
848997	Không có	Không có	TGCAGACCGTTTTCCA	83	11221	11236	409
849013	Không có	Không có	GGAAAGGAACAGGCTC	88	11844	11859	410
849029	Không có	Không có	TTTGAGGGCGGCAGCC	32	12687	12702	411

849045	Không có	Không có	TGCTGGATACACAGGC	79	13112	13127	412
849061	Không có	Không có	TGTACCTGGGTTCTGC	86	13885	13900	413
849077	Không có	Không có	CACTAGATATTGAGCT	55	14329	14344	414
849093	Không có	Không có	CTATGCTAGTAGGTCT	51	14678	14693	415
849109	Không có	Không có	GGCCAAAGGAAGACTT	22	15402	15417	416
849125	Không có	Không có	CTGCAAGAAAGACAAC	73	15889	15904	417
848320	887	902	CACCAGGCTGCCTCCG	49	16279	16294	418
848335	985	1000	CCGTCCTCCTCGGGCA	81	16377	16392	419
849141	Không có	Không có	CATCAGACGGCCGTGC	40	16416	16431	420
848349	1019	1034	GTCACACTTGCTGGCC	62	16649	16664	421
468459	1063	1078	GCATCCCGGCCGCTGA	76	16693	16708	422
468460	1075	1090	TTGGCCACGCCGGCAT	46	16705	16720	48
848380	1091	1106	GCGCATGCTGGCACCC	45	16721	16736	423
849157	Không có	Không có	GATAACATAACAAAAG	29	17096	17111	424
849173	Không có	Không có	GCAGAAGGTTATTGAT	64	17736	17751	425
849189	Không có	Không có	ACAGCTGCTAGTTATT	96	18085 18398	18100 18413	426
849205	Không có	Không có	TGCTACTGTCAACAGT	86	19032	19047	427
849221	Không có	Không có	CAATAACCTTATTATC	6	19402	19417	428
849237	Không có	Không có	AGAGAACAGACTGAGG	83	19727	19742	429
848396	1170	1185	GGCTTTTCCGAATAAA	43	20001	20016	430
849253	Không có	Không có	GGCAGAGGACGCAGGG	40	20538	20553	431
849269	Không có	Không có	ACTATTCGGTGTATCA	82	21050	21065	432
848428	1466	1481	GCTGGAGGCACCAATG	0	21438	21453	433
849285	Không có	Không có	GTCTTATCGGCCAGGT	86	21811	21826	434
848444	1617	1632	TGACATCTTTGGCAGA	39	22110	22125	435
848460	1731	1746	ACCATACAGTCCTGCA	19	22513	22528	436
848476	1814	1829	GAAACTGGAGCAGCTC	54	22596	22611	437
849301	Không có	Không có	CATTGAAAATCCATCC	83	22895	22910	438
849317	Không có	Không có	CCCAAGGAAGACTGTT	56	23318	23333	439
848490	1977	1992	CCTCAGCTGGTGGAGC	54	23597	23612	440
848506	2007	2022	GGTGGCAGTGGACACG	46	23627	23642	441
849333	Không có	Không có	AGGTAATACCTTTTTC	51	23871	23886	442
849349	Không có	Không có	CACCATCCCTTGATGC	46	24285	24300	443
849365	Không có	Không có	GAAAACACCATCTTTC	26	25118	25133	444
849381	Không có	Không có	GGCGGTATGGTGGTGG	71	25632	25647	445
849397	Không có	Không có	ACCCAGGGCAAGTGGA	56	26369	26384	446
849413	Không có	Không có	CCCCACCCACACTTCA	53	27304	27319	447
848522	2227	2242	TCGCAGGCCACGGTCA	69	27370	27385	448
848538	2485	2500	TTTTAAAGCTCAGCCC	38	27628	27643	449
848554	2565	2580	AGCAGCCCCGGAAAGG	67	27708	27723	450
848570	2706	2721	ACCCGAGCACAGCTCG	90	27849	27864	451
848585	2741	2756	CCACGGACATCGGCAC	93	27884	27899	452
848601	2777	2792	TGGCACGGAACAAGAG	54	27920	27935	453
848617	2898	2913	GGCCATCAGCACCTTT	63	28041	28056	454
848632	2976	2991	CTAGATGCCATCCAGA	91	28119	28134	455
848647	3088	3103	GGCCACCTTTGGGTGT	46	28231	28246	456
848663	3141	3156	GTGCATGCACCACTGC	78	28284	28299	457
848679	3221	3236	CTGGTTCCAGGTTTCT	88	28364	28379	458
848694	3254	3269	TCCTGCTGTGTGAGCT	91	28397	28412	459
848710	3302	3317	GAAGAGGCTTGGCTTC	17	28445	28460	460
848726	3381	3396	ACCGAGCTTCCTGGTC	38	28524	28539	461
848742	3438	3453	GGCCTGGGTGATAACG	26	28581	28596	462
848757	3550	3565	CCAAAAGATAAATGTC	46	28693	28708	463
848773	3638	3653	TACAAAACCCAGAATA	59	28781	28796	464
848305	758	773	CAACTTCAAGGCCAGC	79	Không có	Không có	465
848412	1349	1364	GATGACCTCGGGAGCT	38	Không có	Không có	466

Nghiên cứu 3

Tế bào HepG2 được nuôi cấy ở mật độ 20000 tế bào mỗi giếng được chuyển nạp bằng cách sử dụng đục lỗ điện với 1000 nM oligonucleotit đối nghĩa. Sau khoảng thời gian xử lý bằng khoảng 24 giờ, phân lập ARN từ các tế bào và đo hàm lượng ARN thông tin mã hóa PCSK9 bằng PCR thời gian thực định lượng. Sử dụng bộ đoạn mồi đoạn dò PCSK9 của người từ ABI (ID# Hs03037355_m1) để đo hàm lượng mARN. Điều chỉnh hàm lượng

ARN thông tin mã hóa PCSK9 theo hàm lượng ARN tổng số, như đo được bằng RIBOGREEN®. Kết quả thể hiện dưới dạng phần trăm ức chế của PCSK9, tương quan với tế bào đối chứng không được xử lý.

Bảng 7

Sự ức chế của ARN thông tin mã hóa PCSK9 bằng gapme 3-10-3 cEt hướng đích SEQ ID NO.1 và SEQ ID NO.2

ISIS NO	Vị trí bắt đầu SEQ ID NO.1	Vị trí kết thúc SEQ ID NO.1	Trình tự	Tỷ lệ ức chế (%)	Vị trí bắt đầu SEQ ID NO.2	Vị trí kết thúc SEQ ID NO.2	SEQ ID NO.
848205	4	19	CACCAGAGCCCCATCG	3	3479	3494	467
848221	189	204	CTGGGAGCCGCTGCTG	42	3664	3679	468
848237	389	404	TGGCAGCGGCCACCAG	0	3864	3879	469
848253	506	521	GGCCAGGCCGTCCTCC	51	3981	3996	470
848778	Không có	Không có	CCGCACCTTGGCGCAG	0	4035	4050	471
848794	Không có	Không có	GAAACAGATGGAATAC	28	4626	4641	472
848810	Không có	Không có	ACCCAGCACACTCAGA	0	5291	5306	473
848826	Không có	Không có	GTACTCTGTGCAGTGG	80	5748	5763	474
848842	Không có	Không có	GAGTAGAACAGAGTCC	54	6544	6559	475
848858	Không có	Không có	TTAATAATCAGCCTTC	46	6933	6948	476
848874	Không có	Không có	TACAAATGCAGGCAGA	40	7256	7271	477
848890	Không có	Không có	CTCGACAACAGGTTTT	65	7577	7592	478
848906	Không có	Không có	AGGAACATGATGACAT	0	7811	7826	479
848268	644	659	CTGCAGGCGGCGGGCA	0	7917	7932	480
848279	679	694	ATCTTGGTGAGGTATC	40	7952	7967	481
848294	695	710	ATGGAAGACATGCAGG	44	7968	7983	482
848922	Không có	Không có	TAAAATGACTCAGGCT	19	8406	8421	483
848938	Không có	Không có	CATCAAGTTAGAGGCC	49	8650	8665	484
848954	Không có	Không có	TATACGGGTACCTTCT	28	9143	9158	485
848970	Không có	Không có	GCTCAGTGCAAACTGC	0	10094	10109	486
848309	779	794	CTCGATGTAGTCGACA	62	10540	10555	487
848986	Không có	Không có	CCCGAGAAGTGGAAAC	12	10729	10744	488
849002	Không có	Không có	CCAAGATCCCACGAGA	56	11458	11473	489
849018	Không có	Không có	GAGAAAGTGGTCCTGC	35	12122	12137	490
849034	Không có	Không có	CAGCAATAACTGATTT	42	12825	12840	491
849044	Không có	Không có	GGATACACAGGCTCGC	83	13108	13123	337
849050	Không có	Không có	CGCCTGAGAAGCTCAG	44	13353	13368	492
849066	Không có	Không có	CCACACAACGCACATC	15	14043	14058	493
849082	Không có	Không có	GACCAAACAGTGCTCG	28	14360	14375	494
849098	Không có	Không có	CTACAAAGACCTTTTC	0	14849	14864	495
849114	Không có	Không có	TAGGAGAAAGTAGGGA	26	15533	15548	496
849130	Không có	Không có	GAATATCAATATCTAA	19	15983	15998	497
848325	931	946	TCCCGGTGGTCACTCT	2	16323	16338	498
848340	990	1005	GGGTCCCGTCCTCCTC	38	16382	16397	499
849146	Không có	Không có	CCACATGAGAAAGACC	0	16614	16629	500
848354	1026	1041	CATGACTGTCACACTT	23	16656	16671	501
848369	1074	1089	TGGCCACGCCGGCATC	17	16704	16719	502
468460	1075	1090	TTGGCCACGCCGGCAT	4	16705	16720	48
848385	1114	1129	TGGCAGTTGAGCACGC	0	16744	16759	503
849162	Không có	Không có	GTCTAGAAAAAGTCCT	65	17257	17272	504
849178	Không có	Không có	CCGTGCCAGGTCATGC	78	17957	17972	505
849194	Không có	Không có	CTGGGATACAGACACC	42	18254	18269	506
849210	Không có	Không có	AATTAAAAGACTCCAT	18	19154	19169	507
849226	Không có	Không có	TATTAGCAATTACACC	45	19502	19517	508
849242	Không có	Không có	TTACAGGCACAGAGTG	25	19914	19929	509
848401	1228	1243	CTGTACCCACCCGCCA	11	20059	20074	510
849258	Không có	Không có	AACAAGATTCCTTCCC	30	20814	20829	511
849274	Không có	Không có	GGCAGAACTCTGGCAC	56	21163	21178	512
848417	1402	1417	CCCAAAGTCCCCAGGG	0	21374	21389	513
849290	Không có	Không có	GGTGAAAGATGGTGAT	10	22003	22018	514
848433	1544	1559	CATCATGGCTGCAATG	0	22037	22052	515
848449	1636	1651	GGGAACCAGGCCTCAT	25	22129	22144	516
848465	1736	1751	TGCTGACCATACAGTC	0	22518	22533	517

849306	Không có	Không có	GTGCACTATCCTGTAG	28	23065	23080	518
849322	Không có	Không có	CAAAGACGGAAATGGG	44	23462	23477	519
848481	1925	1940	GCACCTGGCAATGGCG	34	23545	23560	520
848495	1993	2008	CGGGTCCCCATGCTGG	0	23613	23628	521
849338	Không có	Không có	TGCTTAGCACTCATCA	0	24102	24117	522
849354	Không có	Không có	CCTACATGCCAGCCTG	73	24472	24487	523
849370	Không có	Không có	AAAGAGATGCTGGCCT	28	25228	25243	524
848511	2082	2097	GCACAGGCGGCTTGTG	28	25413	25428	525
849386	Không có	Không có	CCATATTTATGCACAT	62	25806	25821	526
849402	Không có	Không có	TTTCAGTACTCTATAT	12	26511	26526	527
848527	2372	2387	AACGGCTGTCACGGCC	42	27515	27530	528
848543	2507	2522	AGAGAGGGACAAGTCG	47	27650	27665	529
848559	2603	2618	TTCCAGGCAAGGAGGC	23	27746	27761	530
848575	2712	2727	GGCAGCACCCGAGCAC	72	27855	27870	531
848590	2757	2772	ATAAAAGTCATTCTGC	15	27900	27915	532
848606	2787	2802	ATTGAATGCCTGGCAC	36	27930	27945	533
848622	2919	2934	CCACAGTTAGCTGGAG	45	28062	28077	534
848637	3036	3051	GCTCAGGAAACCAAGG	12	28179	28194	535
848652	3122	3137	CTGCCGAGTCAGTCCT	66	28265	28280	536
848668	3172	3187	TGCCGGGTAGTGGAGC	49	28315	28330	537
848683	3226	3241	CCCCTCTGGTTCCAGG	43	28369	28384	538
848699	3261	3276	GCTCAGTTCCTGCTGT	18	28404	28419	539
848715	3317	3332	AGCCGGGTGAAGTAAG	26	28460	28475	540
848731	3386	3401	CACTCACCGAGCTTCC	73	28529	28544	541
848747	3471	3486	CCTTAGAAGCATCTCC	52	28614	28629	542
848762	3576	3591	GTAAAAAGGCAACAGA	36	28719	28734	543

Bảng 8

Sự ức chế của ARN thông tin mã hóa PCSK9 bằng gapme 3-10-3 cEt hướng đích SEQ ID NO.1 và SEQ ID NO.2

ISIS NO	Vị trí bắt đầu SEQ ID NO.1	Vị trí kết thúc SEQ ID NO.1	Trình tự	Tỷ lệ ức chế (%)	Vị trí bắt đầu SEQ ID NO.2	Vị trí kết thúc SEQ ID NO.2	SEQ ID NO.
848206	7	22	CGCCACCAGAGCCCCA	30	3482	3497	544
848222	207	222	CGGAATCCTGGCTGGG	55	3682	3697	545
848238	476	491	TAGCACCAGCTCCTCG	53	3951	3966	546
848254	520	535	TGCTCGGGTGCTTCGG	35	3995	4010	547
848779	Không có	Không có	GGCTGCGGGTTCGCCC	13	4070	4085	548
848795	Không có	Không có	CGAGAATACCTCCGCC	73	4682	4697	549
848811	Không có	Không có	GCTGAGTAAGGACTTG	64	5317	5332	550
848827	Không có	Không có	TTCCGCTAAATAAAAA	9	5781	5796	551
848843	Không có	Không có	TCAGAGTAGAACAGAG	51	6547	6562	552
848859	Không có	Không có	GAGGGAGGTGCCAAGC	31	6954	6969	553
848875	Không có	Không có	CTACAAATGCAGGCAG	63	7257	7272	554
848891	Không có	Không có	AACTACGGGCCACACT	7	7591	7606	555
848907	Không có	Không có	ACGGATCCTGGCCCCA	45	7834	7849	556
848269	663	678	CCCGGCGGGCAGCCTG	18	7936	7951	557
848280	680	695	GATCTTGGTGAGGTAT	1	7953	7968	558
848295	699	714	GGCCATGGAAGACATG	18	7972	7987	559
848923	Không có	Không có	CTAGAGTCATGCTTTT	0	8425	8440	560
848939	Không có	Không có	GTGGAGAATCAGTGTG	40	8683	8698	561
848955	Không có	Không có	TTGAAGTCCAGCTCTC	16	9258	9273	562
848971	Không có	Không có	GCAATTCGGTTTGTCC	65	10140	10155	563
848310	795	810	AGACAGAGGAGTCCTC	31	10556	10571	564
848987	Không có	Không có	GATCATTTAAGGCAAG	26	10850	10865	565
849003	Không có	Không có	TCCCAAGATCCCACGA	5	11460	11475	566
849019	Không có	Không có	CAAGAGAAGCTTCTCC	20	12152	12167	567
849035	Không có	Không có	CTACAGCAATAACTGA	46	12828	12843	568
849044	Không có	Không có	GGATACACAGGCTCGC	78	13108	13123	337
849051	Không có	Không có	GAGCAGGGAGCTCATT	0	13395	13410	569
849067	Không có	Không có	CTAGAAGACAGCACAG	15	14085	14100	570
849083	Không có	Không có	CCGACCTGAAGACATC	41	14380	14395	571
849099	Không có	Không có	GCCCACCGCATAATCC	18	14897	14912	572
849115	Không có	Không có	GACAAAGGTTAGGGTA	46	15549	15564	573
849131	Không có	Không có	TGAATATCAATATCTA	30	15984	15999	574
848326	939	954	CCTCGATTTCCCGGTG	30	16331	16346	575

848341	992	1007	GCGGGTCCCGTCCTCC	0	16384	16399	576
849147	Không có	Không có	GACCACATGAGAAAGA	0	16616	16631	577
848355	1029	1044	TGCCATGACTGTCACA	35	16659	16674	578
468460	1075	1090	TTGGCCACGCCGGCAT	19	16705	16720	48
848370	1076	1091	CTTGGCCACGCCGGCA	0	16706	16721	579
848386	1133	1148	GCTAACCGTGCCCTTC	20	16763	16778	580
849163	Không có	Không có	CAGTAAGGGAGAGAAC	3	17363	17378	581
849179	Không có	Không có	CCCGTGCCAGGTCATG	38	17958	17973	582
849195	Không có	Không có	AGCTGCTAGTTATTTA	44	18396	18411	583
849211	Không có	Không có	GAAACAGGGACAGTTG	25	19189	19204	584
849227	Không có	Không có	GGAAGATATTAGCAAT	78	19508	19523	585
849243	Không có	Không có	CTTACAGGCACAGAGT	27	19915	19930	586
848402	1238	1253	GAGGACGCGGCTGTAC	25	20069	20084	587
849259	Không có	Không có	GTGGAACAAGATTCCT	40	20818	20833	588
849275	Không có	Không có	AGGCAGAACTCTGGCA	56	21164	21179	589
848418	1414	1429	CCAAAGTTGGTCCCCA	0	21386	21401	590
848434	1546	1561	AGCATCATGGCTGCAA	49	22039	22054	591
848450	1641	1656	CCTCAGGGAACCAGGC	28	22134	22149	592
849291	Không có	Không có	TGCCATCCTGCTTACC	30	22209	22224	593
848466	1738	1753	TGTGCTGACCATACAG	20	22520	22535	594
849307	Không có	Không có	CACCAAAATGCTGCAA	39	23094	23109	595
849323	Không có	Không có	GGCCTTAGAGTCAAAG	0	23473	23488	596
468479	1926	1941	AGCACCTGGCAATGGC	47	23546	23561	597
848496	1997	2012	GACACGGGTCCCCATG	28	23617	23632	598
849339	Không có	Không có	ACTAAGCTAAGTGCTT	7	24113	24128	599
849355	Không có	Không có	GCAAAATGGTGCTCTT	52	24690	24705	600
849371	Không có	Không có	ACCTAGAAACAACTCA	23	25251	25266	601
848512	2084	2099	CAGCACAGGCGGCTTG	14	25415	25430	602
849387	Không có	Không có	ATGCATATTGCATTTC	44	25828	25843	603
849403	Không có	Không có	GGCCAGACCACACTCC	13	26808	26823	604
848528	2375	2390	GGCAACGGCTGTCACG	52	27518	27533	605
848544	2509	2524	TGAGAGAGGGACAAGT	27	27652	27667	606
848560	2613	2628	AGTGAGTGAGTTCCAG	65	27756	27771	607
848576	2713	2728	TGGCAGCACCCGAGCA	56	27856	27871	608
848591	2761	2776	CTCAATAAAAGTCATT	45	27904	27919	609
848607	2791	2806	GAGGATTGAATGCCTG	37	27934	27949	610
848623	2921	2936	CTCCACAGTTAGCTGG	35	28064	28079	611
848638	3045	3060	GTAAAGGTGGCTCAGG	46	28188	28203	612
848653	3123	3138	ACTGCCGAGTCAGTCC	29	28266	28281	613
848669	3180	3195	GTGTACCCTGCCGGGT	3	28323	28338	614
848684	3227	3242	CCCCCTCTGGTTCCAG	54	28370	28385	615
848700	3263	3278	TGGCTCAGTTCCTGCT	36	28406	28421	616
848716	3321	3336	GCCCAGCCGGGTGAAG	26	28464	28479	617
848732	3388	3403	ATCACTCACCGAGCTT	69	28531	28546	618
848748	3473	3488	TGCCTTAGAAGCATCT	68	28616	28631	619
848763	3578	3593	CTGTAAAAAGGCAACA	52	28721	28736	620

Bảng 9

Sự ức chế của ARN thông tin mã hóa PCSK9 bằng gapme 3-10-3 cEt hướng đích SEQ ID NO.1 và SEQ ID NO.2

ISIS NO	Vị trí bắt đầu SEQ ID NO.1	Vị trí kết thúc SEQ ID NO.1	Trình tự	Tỷ lệ ức chế (%)	Vị trí bắt đầu SEQ ID NO.2	Vị trí kết thúc SEQ ID NO.2	SEQ ID NO.
848207	12	27	GATCACGCCACCAGAG	0	3487	3502	621
848223	209	224	CGCGGAATCCTGGCTG	1	3684	3699	622
848239	477	492	CTAGCACCAGCTCCTC	38	3952	3967	623
848255	533	548	GGCTGTGGTTCCGTGC	29	4008	4023	624
848780	Không có	Không có	AAACAGCACCGCACCG	0	4090	4105	625
848796	Không có	Không có	CCGCACACGGTCGGCA	35	4821	4836	626
848812	Không có	Không có	GAACAAGGAAGAGGGC	39	5341	5356	627
848828	Không có	Không có	CAAAGACCCATCTGAA	32	5803	5818	628
848844	Không có	Không có	TCATGAATCAAGTCCA	71	6650	6665	629
848860	Không có	Không có	GCAGAGATCAATCACA	36	6997	7012	630
848876	Không có	Không có	TCCCATCCAGATGCTC	34	7272	7287	631
848892	Không có	Không có	ATTCAGGCAAAAATGG	12	7608	7623	632
848270	665	680	TCCCCGGCGGGCAGCC	24	7938	7953	633

848281	681	696	GGATCTTGGTGAGGTA	23	7954	7969	634
848296	704	719	AAGAAGGCCATGGAAG	38	7977	7992	635
848908	Không có	Không có	TGCCATTCCCAAAAAG	0	8045	8060	636
848924	Không có	Không có	CAAAGGAATTTTGGAC	0	8442	8457	637
848940	Không có	Không có	TGCCATGTGGAGAATC	24	8689	8704	638
848956	Không có	Không có	TCGAACCCAGGCTGGT	0	9286	9301	639
848972	Không có	Không có	CATGACATAACAGCAC	24	10158	10173	640
848311	797	812	AAAGACAGAGGAGTCC	28	10558	10573	641
848988	Không có	Không có	AAAGAGGATCATTTAA	0	10856	10871	642
849004	Không có	Không có	CAAGAACGACAAAGCT	48	11493	11508	643
849020	Không có	Không có	GGACACGGAAGAGGCA	63	12166	12181	644
849036	Không có	Không có	ACAGAGAAATGCATGC	66	12843	12858	645
849044	Không có	Không có	GGATACACAGGCTCGC	81	13108	13123	337
849052	Không có	Không có	CTCTATCTTCCAAACC	22	13578	13593	646
849068	Không có	Không có	ATACAGGCTTATCTAG	3	14097	14112	647
849084	Không có	Không có	CAATAGGCATCTACCA	59	14444	14459	648
849100	Không có	Không có	AGGACTTACAGCCCAC	12	14907	14922	649
849116	Không có	Không có	GCCCATGCAGGACAAA	11	15559	15574	650
849132	Không có	Không có	TATGAATATCAATATC	0	15986	16001	651
468453	950	965	CATGACCCTGCCCTCG	45	16342	16357	652
848342	995	1010	GAAGCGGGTCCCGTCC	17	16387	16402	653
849148	Không có	Không có	ACACAAGGACCACATG	0	16623	16638	654
848356	1040	1055	TGCCAGGTGGGTGCCA	26	16670	16685	655
468460	1075	1090	TTGGCCACGCCGGCAT	0	16705	16720	48
848371	1077	1092	CCTTGGCCACGCCGGC	37	16707	16722	656
848387	1135	1150	CCGCTAACCGTGCCCT	17	16765	16780	657
849164	Không có	Không có	CTTGAGCTGTGCGACC	27	17497	17512	658
849180	Không có	Không có	CCCCGTGCCAGGTCAT	26	17959	17974	659
849196	Không có	Không có	ACAACAGCCACATTTA	56	18413	18428	660
849212	Không có	Không có	TGTGAAACAGGGACAG	17	19192	19207	661
849228	Không có	Không có	TAATATATACATCCTA	0	19564	19579	662
849244	Không có	Không có	CCTTACAGGCACAGAG	16	19916	19931	663
848403	1241	1256	GTTGAGGACGCGGCTG	19	20072	20087	664
849260	Không có	Không có	CCAACGCGCGCGCGCG	4	20870	20885	665
849276	Không có	Không có	GAAAATCTGACTGCCC	43	21180	21195	666
848419	1416	1431	GGCCAAAGTTGGTCCC	0	21388	21403	667
848435	1550	1565	AGACAGCATCATGGCT	43	22043	22058	668
848451	1656	1671	TCAGTACCCGCTGGTC	41	22149	22164	669
849292	Không có	Không có	GGTCACACAGACCTCC	24	22252	22267	670
848467	1744	1759	CCCGAGTGTGCTGACC	39	22526	22541	671
849308	Không có	Không có	TTCCACCAAAATGCTG	7	23097	23112	672
848482	1927	1942	CAGCACCTGGCAATGG	10	23547	23562	673
848497	1998	2013	GGACACGGGTCCCCAT	32	23618	23633	674
849324	Không có	Không có	GGCAAGCCCAGCCTCC	0	23667	23682	675
849340	Không có	Không có	AACGATAGCTAGAATT	12	24143	24158	676
849356	Không có	Không có	TGGTAGGGTTGTGGTT	0	24782	24797	677
849372	Không có	Không có	GCAAGAGCTAGGAAAC	60	25265	25280	678
848513	2086	2101	CTCAGCACAGGCGGCT	41	25417	25432	679
849388	Không có	Không có	ATGCATGCATATTGCA	0	25832	25847	680
849404	Không có	Không có	CTTCAGACTCCAGCCT	0	26944	26959	681
848529	2378	2393	GATGGCAACGGCTGTC	0	27521	27536	682
848545	2511	2526	GCTGAGAGAGGGACAA	54	27654	27669	683
848561	2617	2632	CCAGAGTGAGTGAGTT	30	27760	27775	684
848577	2714	2729	CTGGCAGCACCCGAGC	52	27857	27872	685
848592	2762	2777	GCTCAATAAAAGTCAT	44	27905	27920	686
848608	2795	2810	ACCTGAGGATTGAATG	16	27938	27953	687
848624	2944	2959	AATCAGGGAGCCCCCA	0	28087	28102	688
848639	3047	3062	GAGTAAAGGTGGCTCA	19	28190	28205	689
848654	3124	3139	CACTGCCGAGTCAGTC	51	28267	28282	690
848670	3186	3201	GCGAATGTGTACCCTG	81	28329	28344	691
848685	3229	3244	CGCCCCCTCTGGTTCC	57	28372	28387	692
848701	3264	3279	CTGGCTCAGTTCCTGC	69	28407	28422	693
848717	3330	3345	AAATGAGGAGCCCAGC	42	28473	28488	694
848733	3392	3407	TGCCATCACTCACCGA	48	28535	28550	695
848749	3482	3497	CCCCGACCATGCCTTA	43	28625	28640	696
848764	3580	3595	GGCTGTAAAAAGGCAA	68	28723	28738	697

Bảng 10

Sự ức chế của ARN thông tin mã hóa PCSK9 bằng gapme 3-10-3 cEt hướng đích SEQ ID NO.1 và SEQ ID NO.2

ISIS NO	Vị trí bắt đầu SEQ ID NO.1	Vị trí kết thúc SEQ ID NO.1	Trình tự	Tỷ lệ ức chế (%)	Vị trí bắt đầu SEQ ID NO.2	Vị trí kết thúc SEQ ID NO.2	SEQ ID NO.
848208	15	30	GCAGATCACGCCACCA	0	3490	3505	698
848224	212	227	GCGCGCGGAATCCTGG	21	3687	3702	699
848240	478	493	GCTAGCACCAGCTCCT	37	3953	3968	700
468441	541	556	TGGAAGGTGGCTGTGG	0	4016	4031	701
848781	Không có	Không có	CCGAGAGGAAACAGCA	52	4098	4113	702
848797	Không có	Không có	AGCAAACTCGCCCCGC	55	4833	4848	703
848813	Không có	Không có	GGCTCAGGGAACAAGG	39	5349	5364	704
848829	Không có	Không có	CACCATCATCGCTGAA	39	5834	5849	705
848845	Không có	Không có	GCAGACATACCTGCTT	24	6693	6708	706
848861	Không có	Không có	CTACATGTGCAGAGAT	52	7005	7020	707
848877	Không có	Không có	ATAAATCTCCCATCCA	36	7279	7294	708
848893	Không có	Không có	TTTCAAATGTGCCATT	22	7621	7636	709
468443	666	681	ATCCCCGGCGGGCAGC	52	7939	7954	710
848282	682	697	AGGATCTTGGTGAGGT	47	7955	7970	711
848297	732	747	CGCCACTCATCTTCAC	23	8005	8020	712
848909	Không có	Không có	GGCCTACTAAGCACAG	49	8100	8115	713
848925	Không có	Không có	TTCAAAGGAATTTTGG	0	8444	8459	714
848941	Không có	Không có	ACCCAGGTCCAGACTC	44	8793	8808	715
848957	Không có	Không có	GGTTAGACAGCCAATA	48	9318	9333	716
848973	Không có	Không có	CTAAATCATGACATAA	14	10164	10179	717
848312	799	814	GCAAAGACAGAGGAGT	46	10560	10575	718
848989	Không có	Không có	TCCAAGGTAAGTGCAG	52	10924	10939	719
849005	Không có	Không có	GACAAGAACGACAAAG	46	11495	11510	720
849021	Không có	Không có	GACAATGAAGAGGAGA	69	12240	12255	721
849037	Không có	Không có	CTCAATACCTGACAGA	50	12854	12869	722
849044	Không có	Không có	GGATACACAGGCTCGC	81	13108	13123	337
849053	Không có	Không có	TGGTAAAAGCCCCCAC	39	13677	13692	723
849069	Không có	Không có	ATACATTGGCAGACAG	56	14121	14136	724
849085	Không có	Không có	ACTCATCAATAGGCAT	79	14450	14465	725
849101	Không có	Không có	CATCACAGGACTTACA	0	14913	14928	726
849117	Không có	Không có	CAAGAGACTCACTGGG	16	15581	15596	727
849133	Không có	Không có	TGCCAAGAAGGACCCA	61	16020	16035	728
848327	953	968	GACCATGACCCTGCCC	41	16345	16360	729
848343	997	1012	TGGAAGCGGGTCCCGT	11	16389	16404	730
849149	Không có	Không có	TGCTCGACGAACACAA	0	16633	16648	731
848357	1053	1068	CGCTGACCACCCCTGC	33	16683	16698	732
468460	1075	1090	TTGGCCACGCCGGCAT	7	16705	16720	48
848372	1078	1093	CCCTTGGCCACGCCGG	49	16708	16723	733
848388	1137	1152	TGCCGCTAACCGTGCC	10	16767	16782	734
849165	Không có	Không có	GTGGAAGTCAAGCTGC	42	17550	17565	735
849181	Không có	Không có	GCCCCGTGCCAGGTCA	58	17960	17975	736
849197	Không có	Không có	TAGGAGACAGCTAGTG	25	18486	18501	737
849213	Không có	Không có	CACAAACTTGAACAGA	38	19248	19263	738
849229	Không có	Không có	CTTAATATATACATCC	0	19566	19581	739
849245	Không có	Không có	GCCAAGGTCACCCCTT	0	19963	19978	740
848404	1283	1298	GACCAGCACGACCCCA	13	20114	20129	741
849261	Không có	Không có	ACCTAGGTTACCGCTG	33	20918	20933	742
849277	Không có	Không có	AGGAAAATCTGACTGC	26	21182	21197	743
848420	1423	1438	ACACAGCGGCCAAAGT	0	21395	21410	744
848436	1552	1567	GCAGACAGCATCATGG	76	22045	22060	745
848452	1658	1673	GGTCAGTACCCGCTGG	29	22151	22166	746
849293	Không có	Không có	CCTATTTAAGGTGGCG	51	22311	22326	747
848468	1753	1768	CGTGTAGGCCCCGAGT	44	22535	22550	748
849309	Không có	Không có	CAGAAATGCCTGCCCC	64	23141	23156	749
848483	1928	1943	GCAGCACCTGGCAATG	0	23548	23563	750
848498	1999	2014	TGGACACGGGTCCCCA	2	23619	23634	751
849325	Không có	Không có	CCTCACCCCAGGGCAA	0	23678	23693	752
849341	Không có	Không có	GTAACGATAGCTAGAA	52	24145	24160	753
849357	Không có	Không có	TGAACATGGTAGGGTT	62	24788	24803	754
849373	Không có	Không có	AGGCAAGAGCTAGGAA	51	25267	25282	755
848514	2113	2128	ACGCACTGGTTGGGCT	5	25444	25459	756
849389	Không có	Không có	GTTAAATAGATCAGAG	15	25989	26004	757
849405	Không có	Không có	CCCCATAGCCTGCCCC	0	27058	27073	758

848530	2381	2396	GCAGATGGCAACGGCT	14	27524	27539	759
848546	2520	2535	CCATGGAGGGCTGAGA	3	27663	27678	760
848562	2619	2634	ACCCAGAGTGAGTGAG	29	27762	27777	761
848578	2715	2730	GCTGGCAGCACCCGAG	18	27858	27873	762
848593	2763	2778	AGCTCAATAAAAGTCA	61	27906	27921	763
848609	2820	2835	GAAGAATCCTGCCTCC	42	27963	27978	764
848625	2946	2961	TTAATCAGGGAGCCCC	31	28089	28104	765
848640	3050	3065	GCAGAGTAAAGGTGGC	38	28193	28208	766
848655	3125	3140	ACACTGCCGAGTCAGT	32	28268	28283	767
848671	3188	3203	GTGCGAATGTGTACCC	68	28331	28346	768
848686	3237	3252	GGCAGGCACGCCCCCT	17	28380	28395	769
848702	3265	3280	TCTGGCTCAGTTCCTG	51	28408	28423	770
848718	3332	3347	AAAAATGAGGAGCCCA	17	28475	28490	771
848734	3415	3430	TTCCATGCCTGCAGGC	35	28558	28573	772
848750	3502	3517	GGACAGTTGTTGGCCC	25	28645	28660	773
848765	3588	3603	GAAAAGTTGGCTGTAA	22	28731	28746	774

Bảng 11

Sự ức chế của ARN thông tin mã hóa PCSK9 bằng gapme 3-10-3 cEt hướng đích SEQ ID NO.1 và SEQ ID NO.2

ISIS NO	Vị trí bắt đầu SEQ ID NO.1	Vị trí kết thúc SEQ ID NO.1	Trình tự	Tỷ lệ ức chế (%)	Vị trí bắt đầu SEQ ID NO.2	Vị trí kết thúc SEQ ID NO.2	SEQ ID NO.
848209	51	66	ACCTTCTAGGGTGTGG	0	3526	3541	775
848225	242	257	CTGAAGTTCAGGAGCA	35	3717	3732	776
848241	479	494	GGCTAGCACCAGCTCC	58	3954	3969	777
848256	549	564	CGCAGCGGTGGAAGGT	15	4024	4039	778
848782	Không có	Không có	GCGAAGAGCCCTCGGC	33	4158	4173	779
848798	Không có	Không có	GGGAAGAAGCTTCCCA	0	4882	4897	780
848814	Không có	Không có	AGAAAGTCAAAGGCTC	74	5360	5375	781
848830	Không có	Không có	GACACCATCATCGCTG	67	5836	5851	782
848846	Không có	Không có	GGCAGACATACCTGCT	0	6694	6709	783
848862	Không có	Không có	GGCCTTAAGCTGCTTT	10	7048	7063	784
848878	Không có	Không có	ATATAAATCTCCCATC	9	7281	7296	785
848894	Không có	Không có	TCACATGGTTATATAA	37	7640	7655	786
848271	667	682	TATCCCCGGCGGGCAG	35	7940	7955	787
848283	683	698	CAGGATCTTGGTGAGG	49	7956	7971	788
848298	740	755	CAGCAGGTCGCCACTC	5	8013	8028	789
848910	Không có	Không có	AGCAATGGGCCTACTA	0	8107	8122	790
848926	Không có	Không có	AGCAACAGCTTCAAAG	11	8453	8468	791
848942	Không có	Không có	CTGATTAACCCATGGG	46	8833	8848	792
848958	Không có	Không có	TTACAGATAGAGGAAT	0	9365	9380	793
848974	Không có	Không có	GGACATGGAGTGAAGC	7	10200	10215	794
848313	801	816	GGGCAAAGACAGAGGA	11	10562	10577	795
848990	Không có	Không có	GGTAGAGTCACCATCA	40	10953	10968	796
849006	Không có	Không có	TCTCACAGCAACCTGT	0	11548	11563	797
849022	Không có	Không có	TCCTAACCCCCACAAC	0	12373	12388	798
849038	Không có	Không có	TGCAGGGCTAAAATCA	34	12880	12895	799
849044	Không có	Không có	GGATACACAGGCTCGC	78	13108	13123	337
849054	Không có	Không có	GGCAGGTGGGCCTGGT	0	13689	13704	800
849070	Không có	Không có	GGATACATTGGCAGAC	41	14123	14138	801
849086	Không có	Không có	GTGTTAGGAGCTTTCA	60	14465	14480	802
849102	Không có	Không có	AGACACATCACAGGAC	27	14918	14933	803
849118	Không có	Không có	AAGAAGCAGGCACTGG	32	15608	15623	804
849134	Không có	Không có	AAGGAAAGGGAGGCCT	0	16081	16096	805
848328	964	979	TCGAAGTCGGTGACCA	17	16356	16371	806
848344	999	1014	TGTGGAAGCGGGTCCC	24	16391	16406	807
848358	1055	1070	GCCGCTGACCACCCCT	0	16685	16700	808
468460	1075	1090	TTGGCCACGCCGGCAT	30	16705	16720	48
848373	1079	1094	ACCCTTGGCCACGCCG	30	16709	16724	809
848389	1145	1160	TATGAGGGTGCCGCTA	4	16775	16790	810
849150	Không có	Không có	ACTTACCTATGAGGGT	0	16782	16797	811
849166	Không có	Không có	GGCTTACAGTGGAAGT	8	17558	17573	812
849182	Không có	Không có	TGCCCCGTGCCAGGTC	41	17961	17976	813
849198	Không có	Không có	CCAGGAGCCGTGGCCA	12	18537	18552	814
849214	Không có	Không có	ACACAAACTTGAACAG	10	19249	19264	815

849230	Không có	Không có	TCTTAATATATACATC	0	19567	19582	816
849246	Không có	Không có	GAACAAAGCCAAGGTC	0	19970	19985	817
848405	1286	1301	GGTGACCAGCACGACC	0	20117	20132	818
849262	Không có	Không có	CCTTGATAGGCCAGGG	0	20937	20952	819
849278	Không có	Không có	TCCCACTCAAATGTCC	0	21205	21220	820
848421	1425	1440	CCACACAGCGGCCAAA	0	21397	21412	821
848437	1554	1569	CGGCAGACAGCATCAT	72	22047	22062	822
848453	1681	1696	GGCAGGGCGGCCACCA	0	22174	22189	823
849294	Không có	Không có	AAAATATTGCACAGCC	0	22353	22368	824
848469	1760	1775	GGCCATCCGTGTAGGC	0	22542	22557	825
849310	Không có	Không có	AGCATTAAGACCCCAT	21	23167	23182	826
848484	1929	1944	GGCAGCACCTGGCAAT	17	23549	23564	827
848499	2000	2015	GTGGACACGGGTCCCC	17	23620	23635	828
849326	Không có	Không có	AGAAAGAGACCCCTCC	0	23692	23707	829
849342	Không có	Không có	AAACAATAGTAACGAT	0	24153	24168	830
849358	Không có	Không có	TCTGAACATGGTAGGG	58	24790	24805	831
849374	Không có	Không có	GCCCATCCCCATCAGA	6	25303	25318	832
848515	2157	2172	GGGCATGGCAGCAGGA	17	25488	25503	833
849390	Không có	Không có	CTTCAGCATGCAGCTC	6	26093	26108	834
849406	Không có	Không có	TGAAACTGATGGCCCC	22	27070	27085	835
848531	2383	2398	CAGCAGATGGCAACGG	25	27526	27541	836
848547	2522	2537	GGCCATGGAGGGCTGA	0	27665	27680	837
848563	2623	2638	AGGCACCCAGAGTGAG	42	27766	27781	838
848579	2716	2731	AGCTGGCAGCACCCGA	20	27859	27874	839
848594	2770	2785	GAACAAGAGCTCAATA	13	27913	27928	840
848610	2822	2837	GGGAAGAATCCTGCCT	25	27965	27980	841
848626	2948	2963	CATTAATCAGGGAGCC	21	28091	28106	842
848641	3052	3067	GAGCAGAGTAAAGGTG	23	28195	28210	843
848656	3126	3141	CACACTGCCGAGTCAG	56	28269	28284	844
848672	3213	3228	AGGTTTCTTCCTCTGT	60	28356	28371	845
848687	3243	3258	GAGCTTGGCAGGCACG	67	28386	28401	846
848703	3266	3281	TTCTGGCTCAGTTCCT	20	28409	28424	847
848719	3334	3349	GTAAAAATGAGGAGCC	29	28477	28492	848
848735	3421	3436	AAAAAGTTCCATGCCT	9	28564	28579	849
848751	3506	3521	GGAGGGACAGTTGTTG	0	28649	28664	850
848766	3590	3605	TAGAAAAGTTGGCTGT	22	28733	28748	851

Bảng 12

Sự ức chế của ARN thông tin mã hóa PCSK9 bằng gapme 3-10-3 cEt hướng đích SEQ ID NO.1 và SEQ ID NO.2

ISIS NO	Vị trí bắt đầu SEQ ID NO.1	Vị trí kết thúc SEQ ID NO.1	Trình tự	Tỷ lệ ức chế (%)	Vị trí bắt đầu SEQ ID NO.2	Vị trí kết thúc SEQ ID NO.2	SEQ ID NO.
848345	1012	1027	TTGCTGGCCTGTCTGT	3	Không có	Không có	852
848390	1148	1163	GCCTATGAGGGTGCCG	0	Không có	Không có	853
848454	1708	1723	TGCCAACCTGCCCCAT	8	Không có	Không có	854
848210	56	71	CGGAAACCTTCTAGGG	0	3531	3546	855
848226	244	259	AGCTGAAGTTCAGGAG	50	3719	3734	856
848242	480	495	AGGCTAGCACCAGCTC	37	3955	3970	857
848257	552	567	TGGCGCAGCGGTGGAA	0	4027	4042	858
848783	Không có	Không có	CCACTACCCGTCCTCC	0	4211	4226	859
848799	Không có	Không có	CGGGAAGAAGCTTCCC	0	4883	4898	860
848815	Không có	Không có	CCCCACAACATCCCTC	5	5377	5392	861
848831	Không có	Không có	AAAGAACTGTGGACAT	43	5935	5950	862
848847	Không có	Không có	AGGCAGACATACCTGC	0	6695	6710	863
848863	Không có	Không có	CTGCAAGCTCTCCAGG	17	7095	7110	864
848879	Không có	Không có	CAAGAGTGACGGTTAT	45	7295	7310	865
848895	Không có	Không có	TATTATTCACATGGTT	41	7646	7661	866
848272	668	683	GTATCCCCGGCGGGCA	37	7941	7956	867
848284	684	699	GCAGGATCTTGGTGAG	0	7957	7972	868
848299	743	758	CTCCAGCAGGTCGCCA	20	8016	8031	869
848911	Không có	Không có	ATACATACTTGCTGTC	21	8137	8152	870
848927	Không có	Không có	TGGATAGCAACAGCTT	70	8458	8473	871
848943	Không có	Không có	TGCTGAGCTGATTAAC	27	8840	8855	872
848959	Không có	Không có	AATTATTATAACTGGT	0	9381	9396	873
848975	Không có	Không có	GGGCAGGATGGACATG	4	10209	10224	874

848314	817	832	TTCCACGGGATGCTCT	3	10578	10593	875
848991	Không có	Không có	TTAAAGGATCTGGTCC	31	11011	11026	876
849007	Không có	Không có	GTGTATGCAAAGTCAC	55	11624	11639	877
849023	Không có	Không có	AGGGAACAGTGGCTGC	42	12407	12422	878
849039	Không có	Không có	TTATTGAATGGTAAGA	37	12905	12920	879
849044	Không có	Không có	GGATACACAGGCTCGC	77	13108	13123	337
849055	Không có	Không có	CTGCAAGCATGGCCAG	33	13710	13725	880
849071	Không có	Không có	ACAACTGGATACATTG	57	14129	14144	881
849087	Không có	Không có	CACTTTGGTTTCTTCT	28	14560	14575	882
849103	Không có	Không có	CTTATGGCTTCGGTCA	42	15107	15122	883
849119	Không có	Không có	AGATACCAGGAGGGCT	48	15730	15745	884
849135	Không có	Không có	ATAGACAAGGAAAGGG	68	16087	16102	885
848329	971	986	CACATTCTCGAAGTCG	25	16363	16378	886
848359	1056	1071	GGCCGCTGACCACCCC	19	16686	16701	887
468460	1075	1090	TTGGCCACGCCGGCAT	10	16705	16720	48
848374	1080	1095	CACCCTTGGCCACGCC	37	16710	16725	888
849151	Không có	Không có	ATGGAGAGAGACCAGC	20	16811	16826	889
849167	Không có	Không có	CACCAGAGCCAGTGTT	0	17590	17605	890
849183	Không có	Không có	CTGCCCCGTGCCAGGT	0	17962	17977	891
849199	Không có	Không có	TGTCAAATGAGGTGTG	15	18586	18601	892
849215	Không có	Không có	ATGAGAAGGGCACACT	0	19342	19357	893
849231	Không có	Không có	AACTCTTAATATATAC	0	19570	19585	894
849247	Không có	Không có	AGGAACAAAGCCAAGG	31	19972	19987	895
848406	1293	1308	CGGCAGCGGTGACCAG	0	20124	20139	896
849263	Không có	Không có	GCCTTGATAGGCCAGG	33	20938	20953	897
849279	Không có	Không có	AGAGAAAGGAGCCCAA	0	21290	21305	898
848422	1427	1442	GTCCACACAGCGGCCA	5	21399	21414	899
848438	1558	1573	GGCTCGGCAGACAGCA	58	22051	22066	900
849295	Không có	Không có	GGCTTAAAGAACATAC	28	22397	22412	901
848470	1772	1787	GGCGACGGCTGTGGCC	0	22554	22569	902
849311	Không có	Không có	GAGCATTAAGACCCCA	32	23168	23183	903
468480	1930	1945	AGGCAGCACCTGGCAA	19	23550	23565	904
848500	2001	2016	AGTGGACACGGGTCCC	56	23621	23636	905
849327	Không có	Không có	TCACACTTGTGAGGAC	0	23737	23752	906
849343	Không có	Không có	AAAGCAACGGGTGATG	0	24170	24185	907
849359	Không có	Không có	GTAAGATGGAAAGAGA	55	24877	24892	908
849375	Không có	Không có	CTGGGATGCTCCGTCT	0	25324	25339	909
848516	2172	2187	TGCATTCCAGACCTGG	6	25503	25518	910
849391	Không có	Không có	TGCTAACAACCTTCAG	0	26103	26118	911
849407	Không có	Không có	TACCATGCCAGTGCCA	29	27098	27113	912
848532	2386	2401	CGGCAGCAGATGGCAA	27	27529	27544	913
848548	2527	2542	TGCCAGGCCATGGAGG	0	27670	27685	914
848564	2628	2643	GGAGGAGGCACCCAGA	20	27771	27786	915
468487	2720	2735	GAGCAGCTGGCAGCAC	42	27863	27878	916
848595	2771	2786	GGAACAAGAGCTCAAT	47	27914	27929	917
848611	2828	2843	ATCCATGGGAAGAATC	15	27971	27986	918
848627	2951	2966	CTCCATTAATCAGGGA	26	28094	28109	919
848642	3055	3070	ATAGAGCAGAGTAAAG	0	28198	28213	920
848657	3127	3142	GCACACTGCCGAGTCA	46	28270	28285	921
848673	3214	3229	CAGGTTTCTTCCTCTG	34	28357	28372	922
848688	3245	3260	GTGAGCTTGGCAGGCA	70	28388	28403	923
848704	3267	3282	TTTCTGGCTCAGTTCC	54	28410	28425	924
848720	3336	3351	CCGTAAAAATGAGGAG	17	28479	28494	925
848736	3423	3438	GGAAAAAGTTCCATGC	57	28566	28581	926
468502	3508	3523	AAGGAGGGACAGTTGT	0	28651	28666	927
848767	3592	3607	TCTAGAAAAGTTGGCT	39	28735	28750	928

Bảng 13

Sự ức chế của ARN thông tin mã hóa PCSK9 bằng gapme 3-10-3 cEt hướng đích SEQ ID NO.1 và SEQ ID NO.2

ISIS NO	Vị trí bắt đầu SEQ ID NO.1	Vị trí kết thúc SEQ ID NO.1	Trình tự	Tỷ lệ ức chế (%)	Vị trí bắt đầu SEQ ID NO.2	Vị trí kết thúc SEQ ID NO.2	SEQ ID NO.
848258	561	576	ACGGATCCTTGGCGCA	38	Không có	Không có	929
848300	753	768	TCAAGGCCAGCTCCAG	23	Không có	Không có	930
848346	1014	1029	ACTTGCTGGCCTGTCT	0	Không có	Không có	931

848391	1154	1169	CTCCAGGCCTATGAGG	0	Không có	Không có	932
848211	58	73	TGCGGAAACCTTCTAG	0	3533	3548	933
848227	258	273	GAGGACTGTGCAGGAG	42	3733	3748	934
848243	481	496	AAGGCTAGCACCAGCT	23	3956	3971	935
848784	Không có	Không có	GGATATCCTGGCAGTG	0	4350	4365	936
848800	Không có	Không có	GAAAAAGCTAGTGGTC	30	4905	4920	937
848816	Không có	Không có	CTTGAAATGCCCTTTC	0	5408	5423	938
848832	Không có	Không có	TACATTTCAGACGGTG	61	6279	6294	939
848848	Không có	Không có	ATTATAGCAGCCACTA	13	6761	6776	940
848864	Không có	Không có	ATTTATTCAGCTCATG	1	7114	7129	941
848880	Không có	Không có	TGGGAAAGTCAAGAGT	44	7304	7319	942
848896	Không có	Không có	GCCAACTATTATTATT	26	7655	7670	943
466846	669	684	GGTATCCCCGGCGGGC	45	7942	7957	944
848285	685	700	TGCAGGATCTTGGTGA	0	7958	7973	945
848912	Không có	Không có	GATAAGTGCTCAATAC	33	8149	8164	946
848928	Không có	Không có	CTGGATAGCAACAGCT	71	8459	8474	947
848944	Không có	Không có	CGCCACAGGCCTTGGT	30	8881	8896	948
848960	Không có	Không có	CCAATTATTATAACTG	21	9383	9398	949
848976	Không có	Không có	AGCCAGGCTGTGCCAA	0	10231	10246	950
848315	824	839	CTCCAGGTTCCACGGG	0	10585	10600	951
848992	Không có	Không có	ATTAAAGGATCTGGTC	2	11012	11027	952
849008	Không có	Không có	CAGACATATGCAAGGT	68	11652	11667	953
849024	Không có	Không có	GCCCAAGGGAGAGGAG	0	12421	12436	954
849040	Không có	Không có	GTTATTATTGAATGGT	80	12909	12924	955
849044	Không có	Không có	GGATACACAGGCTCGC	76	13108	13123	337
849056	Không có	Không có	CAGGAGGCTGCAAGCA	49	13717	13732	956
849072	Không có	Không có	CAGGAAGCAGCCCAAG	0	14175	14190	957
849088	Không có	Không có	CTCCACTGATCAGTCC	49	14582	14597	958
849104	Không có	Không có	CCAAATATGCTGCAGA	20	15185	15200	959
849120	Không có	Không có	AGAGACAGGAAGCTGC	63	15808	15823	960
849136	Không có	Không có	CACAGAAACTACAGAG	0	16199	16214	961
848330	974	989	GGGCACATTCTCGAAG	0	16366	16381	962
848360	1057	1072	CGGCCGCTGACCACCC	0	16687	16702	963
468460	1075	1090	TTGGCCACGCCGGCAT	0	16705	16720	48
848375	1081	1096	GCACCCTTGGCCACGC	24	16711	16726	964
849152	Không có	Không có	CCAGATGGAGAGAGAC	26	16815	16830	965
849168	Không có	Không có	GGCTAGTGGGCTGCCT	0	17613	17628	966
849184	Không có	Không có	CCCTGCCCCGTGCCAG	0	17964	17979	967
849200	Không có	Không có	GCCTAACGCAGCTCTG	62	18644	18659	968
849216	Không có	Không có	GAGGAATGAGAAGGGC	61	19347	19362	969
849232	Không có	Không có	CCGCACGGTCACATGA	19	19592	19607	970
849248	Không có	Không có	GTGCCACAAGAAGCCC	9	20268 20286	20283 20301	971
848407	1301	1316	GAAGTTGCCGGCAGCG	24	20132	20147	972
849264	Không có	Không có	TAAATTCGGCCGCCAG	9	20958	20973	973
848423	1433	1448	AAAGAGGTCCACACAG	0	21405	21420	974
849280	Không có	Không có	CTGTTAGCATCACGGT	25	21542	21557	975
848439	1574	1589	GGCCAGGGTGAGCTCC	0	22067	22082	976
849296	Không có	Không có	GAGAGAGGAGGGCTTA	0	22407	22422	977
848455	1716	1731	AAAACAGCTGCCAACC	0	22498	22513	978
848471	1774	1789	CGGGCGACGGCTGTGG	0	22556	22571	979
849312	Không có	Không có	ACACGAGCATTAAGAC	45	23172	23187	980
848485	1932	1947	GCAGGCAGCACCTGGC	7	23552	23567	981
848501	2002	2017	CAGTGGACACGGGTCC	37	23622	23637	982
849328	Không có	Không có	CTGCAAGTCAGGCTTG	20	23764	23779	983
849344	Không có	Không có	TTTAAAGCAACGGGTG	47	24173	24188	984
849360	Không có	Không có	AGCTACACTGAGGCTC	23	24906	24921	985
848517	2177	2192	GACTTTGCATTCCAGA	41	25508	25523	986
849376	Không có	Không có	GGCAGAGGAAAGCCAG	0	25355	25370	987
849392	Không có	Không có	TGTCACATTCCAGGGC	43	26171	26186	988
849408	Không có	Không có	AGATAGACAGATGCCT	8	27113	27128	989
848533	2402	2417	CGCCAGGTGCCGGCTC	0	27545	27560	990
848549	2550	2565	GCGGAAGCATCCCCAT	0	27693	27708	991
848565	2669	2684	CCCCACAGTGAGGGAG	20	27812	27827	992
848580	2727	2742	ACATTGGGAGCAGCTG	34	27870	27885	993
848596	2772	2787	CGGAACAAGAGCTCAA	70	27915	27930	994
848612	2832	2847	CCCTATCCATGGGAAG	39	27975	27990	995
848628	2959	2974	AGCTAAGCCTCCATTA	15	28102	28117	996
848643	3057	3072	GCATAGAGCAGAGTAA	0	28200	28215	997
848658	3128	3143	TGCACACTGCCGAGTC	49	28271	28286	998
848674	3215	3230	CCAGGTTTCTTCCTCT	58	28358	28373	999
848689	3246	3261	TGTGAGCTTGGCAGGC	39	28389	28404	1000

848705	3268	3283	GTTTCTGGCTCAGTTC	3	28411	28426	1001
848721	3338	3353	ACCCGTAAAAATGAGG	0	28481	28496	1002
848737	3425	3440	ACGGAAAAAGTTCCAT	18	28568	28583	1003
848752	3511	3526	CTCAAGGAGGGACAGT	33	28654	28669	1004
848768	3599	3614	AAACAGGTCTAGAAAA	17	28742	28757	1005

Bảng 14

Sự ức chế của ARN thông tin mã hóa PCSK9 bằng gapme 3-10-3 cEt hướng đích SEQ ID NO.1 và SEQ ID NO.2

ISIS NO	Vị trí bắt đầu SEQ ID NO.1	Vị trí kết thúc SEQ ID NO.1	Trình tự	Tỷ lệ ức chế (%)	Vị trí bắt đầu SEQ ID NO.2	Vị trí kết thúc SEQ ID NO.2	SEQ ID NO.
468456	1015	1030	CACTTGCTGGCCTGTC	22	Không có	Không có	1006
848259	565	580	CTCCACGGATCCTTGG	0	Không có	Không có	1007
848301	754	769	TTCAAGGCCAGCTCCA	42	Không có	Không có	1008
848392	1159	1174	ATAAACTCCAGGCCTA	37	Không có	Không có	1009
848212	64	79	CGTCGCTGCGGAAACC	41	3539	3554	1010
848228	293	308	GTCCACGCCGGCGGCG	32	3768	3783	1011
848244	482	497	CAAGGCTAGCACCAGC	45	3957	3972	1012
848785	Không có	Không có	GAAATCTGGGCAGGAT	39	4362	4377	1013
848801	Không có	Không có	CACCACAGCTAGTGAG	28	5003	5018	1014
848817	Không có	Không có	CACTATTTCCAGAACA	20	5445	5460	1015
848833	Không có	Không có	AATAATCTCATGTCAG	77	6356	6371	1016
848849	Không có	Không có	CAAATTATAGCAGCCA	85	6764	6779	1017
848865	Không có	Không có	GATTTATTCAGCTCAT	65	7115	7130	1018
848881	Không có	Không có	CCACAGTACCTATGAC	0	7330	7345	1019
848897	Không có	Không có	CAAATGCGGACCAAAA	38	7694	7709	1020
848273	670	685	AGGTATCCCCGGCGGG	26	7943	7958	1021
848286	686	701	ATGCAGGATCTTGGTG	0	7959	7974	1022
848913	Không có	Không có	CGATAAGTGCTCAATA	25	8150	8165	1023
848929	Không có	Không có	AAAGAAGGGACTTCAC	29	8476	8491	1024
848945	Không có	Không có	ACTTAGACTACGGGTT	25	8931	8946	1025
848961	Không có	Không có	TCCTTAAATGAATGTT	41	9399	9414	1026
848977	Không có	Không có	CTTGATCAGGCTGGGA	0	10332	10347	1027
848316	833	848	GGTAATCCGCTCCAGG	59	10594	10609	1028
848993	Không có	Không có	TCCCATTAAAGGATCT	23	11016	11031	1029
849009	Không có	Không có	ACACATGACCGACCAG	0	11773	11788	1030
849025	Không có	Không có	CTCCAGCCAAGCCCTT	40	12570	12585	1031
849041	Không có	Không có	TCTGGATACACTGTTG	27	13008	13023	1032
849044	Không có	Không có	GGATACACAGGCTCGC	85	13108	13123	337
849057	Không có	Không có	GGTCAGGAGGCTGCAA	61	13720	13735	1033
849073	Không có	Không có	TGCTCAGGAAGCAGCC	43	14179	14194	1034
849089	Không có	Không có	CCCTAAGGCCTCCAGT	41	14610	14625	1035
849105	Không có	Không có	CTGAACAGCACCTCTG	37	15220	15235	1036
849121	Không có	Không có	TTAGAGACAGGAAGCT	28	15810	15825	1037
849137	Không có	Không có	CTTATAGTTAACACAC	0	16212	16227	1038
848331	980	995	CTCCTCGGGCACATTC	7	16372	16387	1039
848361	1058	1073	CCGGCCGCTGACCACC	30	16688	16703	1040
468460	1075	1090	TTGGCCACGCCGGCAT	31	16705	16720	48
848376	1082	1097	GGCACCCTTGGCCACG	52	16712	16727	1041
849153	Không có	Không có	GCCCAAGCCACCTCCC	0	16840	16855	1042
849169	Không có	Không có	AGGAAAGTCTCAGGGC	78	17681	17696	1043
849185	Không có	Không có	AGCCCCTGCCCCGTGC	18	17967	17982	1044
849201	Không có	Không có	GGCCTAACGCAGCTCT	34	18645	18660	1045
849217	Không có	Không có	AGGCACCAAGAGGATG	20	19370	19385	1046
849233	Không có	Không có	GCGGATTTCAGACTTG	80	19613	19628	1047
848408	1304	1319	CCGGAAGTTGCCGGCA	3	20135	20150	1048
849249	Không có	Không có	CGTGCCACAAGAAGCC	21	20269 20287	20284 20302	1049
849265	Không có	Không có	GCCTTTAAATTCGGCC	0	20963	20978	1050
848424	1435	1450	GCAAAGAGGTCCACAC	0	21407	21422	1051
849281	Không có	Không có	GGCACTGGAGGTCCCG	31	21583	21598	1052
848440	1582	1597	CTCAACTCGGCCAGGG	43	22075	22090	1053
849297	Không có	Không có	TAGGAGAGAGGAGGGC	21	22410	22425	1054
848456	1718	1733	GCAAAACAGCTGCCAA	24	22500	22515	1055
848472	1778	1793	GCAGCGGGCGACGGCT	0	22560	22575	1056

849313	Không có	Không có	CTCTCACACGAGCATT	11	23177	23192	1057
848486	1933	1948	AGCAGGCAGCACCTGG	35	23553	23568	1058
848502	2003	2018	GCAGTGGACACGGGTC	43	23623	23638	1059
849329	Không có	Không có	GTATGGAACTGCAAGT	0	23772	23787	1060
849345	Không có	Không có	ATTTTAAAGCAACGGG	75	24175	24190	1061
849361	Không có	Không có	AAACCTAAAATAGTGG	4	24928	24943	1062
849377	Không có	Không có	GGGCAGAGGAAAGCCA	12	25356	25371	1063
848518	2190	2205	TTCCATGCTCCTTGAC	11	25521	25536	1064
849393	Không có	Không có	ATACACTCAGGTTTCT	45	26199	26214	1065
849409	Không có	Không có	ACCCAGGCGGTTCTGC	10	27185	27200	1066
848534	2427	2442	GTCACTGGAGCTCCTG	59	27570	27585	1067
848550	2554	2569	AAAGGCGGAAGCATCC	23	27697	27712	1068
848566	2677	2692	GTGAAATGCCCCACAG	34	27820	27835	1069
848581	2729	2744	GCACATTGGGAGCAGC	58	27872	27887	1070
848597	2773	2788	ACGGAACAAGAGCTCA	77	27916	27931	1071
848613	2869	2884	CAACGATGTTTGTCCC	67	28012	28027	1072
848629	2962	2977	GAAAGCTAAGCCTCCA	69	28105	28120	1073
848644	3059	3074	TGGCATAGAGCAGAGT	49	28202	28217	1074
848659	3129	3144	CTGCACACTGCCGAGT	48	28272	28287	1075
848675	3216	3231	TCCAGGTTTCTTCCTC	63	28359	28374	1076
848690	3247	3262	GTGTGAGCTTGGCAGG	78	28390	28405	1077
848706	3269	3284	CGTTTCTGGCTCAGTT	55	28412	28427	1078
848722	3342	3357	TGTTACCCGTAAAAAT	0	28485	28500	1079
848738	3427	3442	TAACGGAAAAAGTTCC	64	28570	28585	1080
848753	3513	3528	TGCTCAAGGAGGGACA	27	28656	28671	1081
848769	3601	3616	CAAAACAGGTCTAGAA	43	28744	28759	1082

Bảng 15

Sự ức chế của ARN thông tin mã hóa PCSK9 bằng gapme 3-10-3 cEt hướng đích SEQ ID NO.1 và SEQ ID NO.2

ISIS NO	Vị trí bắt đầu SEQ ID NO.1	Vị trí kết thúc SEQ ID NO.1	Trình tự	Tỷ lệ ức chế (%)	Vị trí bắt đầu SEQ ID NO.2	Vị trí kết thúc SEQ ID NO.2	SEQ ID NO.
848302	755	770	CTTCAAGGCCAGCTCC	0	Không có	Không có	1083
848347	1016	1031	ACACTTGCTGGCCTGT	0	Không có	Không có	1084
848213	85	100	CTGCAACCATGAGCGC	4	3560	3575	1085
848229	309	324	CTAGAGGCCGTGCGCG	18	3784	3799	1086
848245	483	498	GCAAGGCTAGCACCAG	45	3958	3973	1087
848786	Không có	Không có	GAAACTGGGAAATCTG	0	4370	4385	1088
848802	Không có	Không có	GTCAAGCACCACAGCT	54	5009	5024	1089
848818	Không có	Không có	CCTCAAGGGCTTGGTT	0	5509	5524	1090
848834	Không có	Không có	AATCTATGCAGCAAAA	0	6407	6422	1091
848850	Không có	Không có	AACAAATTATAGCAGC	75	6766	6781	1092
848882	Không có	Không có	GACCACAGTACCTATG	30	7332	7347	1093
848898	Không có	Không có	ACCAAATGCGGACCAA	66	7696	7711	1094
848260	571	586	GGCAACCTCCACGGAT	53	7844	7859	1095
466847	671	686	GAGGTATCCCCGGCGG	73	7944	7959	1096
848287	687	702	CATGCAGGATCTTGGT	5	7960	7975	1097
848914	Không có	Không có	TGCTTGGTACCCGATA	39	8161	8176	1098
848930	Không có	Không có	CCTAAAGAAGGGACTT	18	8479	8494	1099
848946	Không có	Không có	AGGCATTGACTTGTCA	46	8956	8971	1100
848962	Không có	Không có	TACCTAGCATCTGCTG	0	9437	9452	1101
848978	Không có	Không có	ACAGACTAGGAGCCTG	0	10361	10376	1102
848317	852	867	CCGCCCGGTACCGTGG	0	10613	10628	1103
848994	Không có	Không có	AGGCATCCCAGACAGG	52	11042	11057	1104
849010	Không có	Không có	GCACACATGACCGACC	0	11775	11790	1105
849026	Không có	Không có	CCCCATGCCAGCCCAA	33	12604	12619	1106
849042	Không có	Không có	ATTAATCTTCTGGATA	13	13016	13031	1107
849044	Không có	Không có	GGATACACAGGCTCGC	82	13108	13123	337
849058	Không có	Không có	GGACAGGGTCAGGAGG	22	13726	13741	1108
849074	Không có	Không có	GGATACAGGTGCTCAG	55	14188	14203	1109
849090	Không có	Không có	ACACACACTGTCTACC	38	14629	14644	1110
849106	Không có	Không có	CCTCAGGTGGAATCAG	56	15306	15321	1111
849122	Không có	Không có	GAATAACAGTGATGTC	17	15852	15867	1112
849138	Không có	Không có	ACCTTATAGTTAACAC	4	16214	16229	1113
848332	982	997	TCCTCCTCGGGCACAT	21	16374	16389	1114
848362	1059	1074	CCCGGCCGCTGACCAC	0	16689	16704	1115

468460	1075	1090	TTGGCCACGCCGGCAT	0	16705	16720	48
848377	1083	1098	TGGCACCCTTGGCCAC	0	16713	16728	1116
849154	Không có	Không có	GGTCAAGGCTGAACTC	27	17014	17029	1117
849170	Không có	Không có	TAGGAAAGTCTCAGGG	36	17682	17697	1118
849186	Không có	Không có	AGGCAATAGTGACTGT	52	17985	18000	1119
849202	Không có	Không có	CTGGAGACTGGAGGCC	0	18657	18672	1120
849218	Không có	Không có	GAAAGAGAGGCACCAA	0	19377	19392	1121
849234	Không có	Không có	TGCGGATTTCAGACTT	24	19614	19629	1122
848393	1161	1176	GAATAAACTCCAGGCC	0	19992	20007	1123
848409	1322	1337	GTAGAGGCAGGCATCG	42	20153	20168	1124
849250	Không có	Không có	CAGAAGGGTTCGGCCT	32	20310	20325	1125
849266	Không có	Không có	GGCTTTGTTTGCTTGA	68	20980	20995	1126
848425	1437	1452	GGGCAAAGAGGTCCAC	0	21409	21424	1127
849282	Không có	Không có	CATCAGGCCTACTTCA	0	21624	21639	1128
848441	1603	1618	GAGAAGTGGATCAGTC	0	22096	22111	1129
849298	Không có	Không có	TGCAAAAAGGGCCTGG	0	22482	22497	1130
848457	1720	1735	CTGCAAAACAGCTGCC	13	22502	22517	1131
848473	1780	1795	GCGCAGCGGGCGACGG	0	22562	22577	1132
849314	Không có	Không có	ATCCAGCCAGCTCCAC	7	23207	23222	1133
848487	1934	1949	TAGCAGGCAGCACCTG	0	23554	23569	1134
848503	2004	2019	GGCAGTGGACACGGGT	26	23624	23639	1135
849330	Không có	Không có	GGCAGAACCAGAGTAT	0	23784	23799	1136
849346	Không có	Không có	CAATAGTTGCCTATAC	0	24201	24216	1137
849362	Không có	Không có	AGACACACCCATTGGC	8	24948	24963	1138
848519	2198	2213	GGCCGGGATTCCATGC	0	25529	25544	1139
849378	Không có	Không có	ACGCAGCACCCCACCC	0	25581	25596	1140
849394	Không có	Không có	AAGGAGAGTTATACAC	53	26209	26224	1141
849410	Không có	Không có	GGACACAACCGTGTAT	0	27220	27235	1142
848535	2447	2462	ACCCATCCTGGGATGG	0	27590	27605	1143
848551	2556	2571	GGAAAGGCGGAAGCAT	38	27699	27714	1144
848567	2684	2699	TTGAATGGTGAAATGC	65	27827	27842	1145
848582	2731	2746	CGGCACATTGGGAGCA	33	27874	27889	1146
848598	2774	2789	CACGGAACAAGAGCTC	68	27917	27932	1147
848614	2872	2887	CCCCAACGATGTTTGT	32	28015	28030	1148
848630	2964	2979	CAGAAAGCTAAGCCTC	72	28107	28122	1149
466853	3067	3082	GCACAGCCTGGCATAG	51	28210	28225	1150
848660	3130	3145	ACTGCACACTGCCGAG	1	28273	28288	1151
848676	3218	3233	GTTCCAGGTTTCTTCC	43	28361	28376	1152
848691	3248	3263	TGTGTGAGCTTGGCAG	22	28391	28406	1153
848707	3284	3299	AGCCAGCCCAATCTGC	0	28427	28442	1154
848723	3348	3363	CCTCACTGTTACCCGT	36	28491	28506	1155
848739	3429	3444	GATAACGGAAAAAGTT	0	28572	28587	1156
848754	3543	3558	ATAAATGTCTGCTTGC	52	28686	28701	1157
848770	3603	3618	AGCAAAACAGGTCTAG	60	28746	28761	1158

Bảng 16

Sự ức chế của ARN thông tin mã hóa PCSK9 bằng gapme 3-10-3 cEt hướng đích SEQ ID NO.1 và SEQ ID NO.2

ISIS NO	Vị trí bắt đầu SEQ ID NO.1	Vị trí kết thúc SEQ ID NO.1	Trình tự	Tỷ lệ ức chế (%)	Vị trí bắt đầu SEQ ID NO.2	Vị trí kết thúc SEQ ID NO.2	SEQ ID NO.
848303	756	771	ACTTCAAGGCCAGCTC	43	Không có	Không có	1159
848214	105	120	AACTGAACGGCGGCGC	0	3580	3595	1160
848230	311	326	ACCTAGAGGCCGTGCG	30	3786	3801	1161
848246	484	499	CGCAAGGCTAGCACCA	45	3959	3974	1162
848787	Không có	Không có	GGCGAGGCAGAAACTG	29	4379	4394	1163
848803	Không có	Không có	TCAAGGATAAGTGACT	42	5026	5041	1164
848819	Không có	Không có	AGAAACATCCTCAAGG	38	5517	5532	1165
848835	Không có	Không có	TAATCTATGCAGCAAA	0	6408	6423	1166
848851	Không có	Không có	CCAAATTTCCACATGA	41	6797	6812	1167
848867	Không có	Không có	AAGGAATACCTGAAGG	22	7153	7168	1168
848883	Không có	Không có	CCTCAGATACCTCTGC	17	7359	7374	1169
848899	Không có	Không có	GTATAGTAGATGATAA	0	7719	7734	1170
848261	576	591	TGCCAGGCAACCTCCA	14	7849	7864	1171
848274	672	687	TGAGGTATCCCCGGCG	14	7945	7960	1172
848288	688	703	ACATGCAGGATCTTGG	16	7961	7976	1173
848915	Không có	Không có	AGCCAGTAGTTACTGT	9	8176	8191	1174
848931	Không có	Không có	GAAGATGTGACATCCA	28	8517	8532	1175
848947	Không có	Không có	GAGCAGACTGATGGAA	4	8971	8986	1176
848963	Không có	Không có	GTGGTAACAGCCTCCT	26	9526	9541	1177
848979	Không có	Không có	GGACAGACTAGGAGCC	4	10363	10378	1178
848318	858	873	ATTCATCCGCCCGGTA	0	10619	10634	1179
848995	Không có	Không có	AGGTAGGCAGAGGCAT	20	11052	11067	1180
849011	Không có	Không có	GGCCGGGTCAGCACAC	0	11785	11800	1181
849027	Không có	Không có	GGCCCATGCTTGTGGC	0	12663	12678	1182
849043	Không có	Không có	AGGAATGGATTAATCT	48	13024	13039	1183
849044	Không có	Không có	GGATACACAGGCTCGC	81	13108	13123	337
849059	Không có	Không có	TCTAAGTGCAGGCGGT	23	13776	13791	1184
849075	Không có	Không có	CAGCAAGGTGGGCAGA	10	14274	14289	1185
849091	Không có	Không có	GCACAGTCCGAACTGT	0	14660	14675	1186
849107	Không có	Không có	GCGGAAATGGCCTGGC	0	15353	15368	1187
849123	Không có	Không có	GGAGAATAACAGTGAT	62	15855	15870	1188
849139	Không có	Không có	AACCTTATAGTTAACA	0	16215	16230	1189
848333	983	998	GTCCTCCTCGGGCACA	18	16375	16390	1190
468457	1017	1032	CACACTTGCTGGCCTG	0	16647	16662	1191
848363	1060	1075	TCCCGGCCGCTGACCA	30	16690	16705	1192
468460	1075	1090	TTGGCCACGCCGGCAT	0	16705	16720	48
848378	1084	1099	CTGGCACCCTTGGCCA	0	16714	16729	1193
849155	Không có	Không có	AGACATCACCGGATTT	42	17074	17089	1194
849171	Không có	Không có	CTGTAGGAAAGTCTCA	49	17685	17700	1195
849187	Không có	Không có	GGACACACAATCACCT	14	18033	18048	1196
849203	Không có	Không có	CAGTAACAGTTCTAAC	0	18706	18721	1197
849219	Không có	Không có	CTTATTATCCCTTTCC	29	19395	19410	1198
849235	Không có	Không có	TCAAATTCTGCAGGAA	0	19653	19668	1199
848394	1163	1178	CCGAATAAACTCCAGG	42	19994	20009	1200
848410	1324	1339	GAGTAGAGGCAGGCAT	0	20155	20170	1201
849251	Không có	Không có	CCAAAGCCAGAAGGGT	32	20317	20332	1202
849267	Không có	Không có	TTCTAAGTGCCACGGG	66	21029	21044	1203
848426	1455	1470	CAATGATGTCCTCCCC	0	21427	21442	1204
849283	Không có	Không có	TCCCGATCAAATGTCC	0	21772	21787	1205
848442	1606	1621	GCAGAGAAGTGGATCA	0	22099	22114	1206
849299	Không có	Không có	TGCCAACCTGCAAAAA	0	22490	22505	1207
848458	1728	1743	ATACAGTCCTGCAAAA	0	22510	22525	1208
848474	1803	1818	AGCTCAGCAGCTCCTC	11	22585	22600	1209
849315	Không có	Không có	ATCCAGGAGGCCAAAG	0	23228	23243	1210
848488	1937	1952	GGGTAGCAGGCAGCAC	0	23557	23572	1211
848504	2005	2020	TGGCAGTGGACACGGG	17	23625	23640	1212
849331	Không có	Không có	GGAGAAGTAAGGTCAC	52	23827	23842	1213
849347	Không có	Không có	GTCAATAGTTGCCTAT	33	24203	24218	1214
849363	Không có	Không có	GTTCAAGGGTAAGCCG	25	25011	25026	1215
849379	Không có	Không có	TGGCACAAACTGACAC	0	25619	25634	1216
849395	Không có	Không có	TTAAGAGTGGACTCCT	40	26260	26275	1217
849411	Không có	Không có	CCAAAGTGCAGACGGC	0	27260	27275	1218
848520	2222	2237	GGCCACGGTCACCTGC	0	27365	27380	1219
848536	2455	2470	CCCCAGACACCCATCC	26	27598	27613	1220
848552	2558	2573	CCGGAAAGGCGGAAGC	0	27701	27716	1221
848568	2700	2715	GCACAGCTCGACCTGT	3	27843	27858	1222

848583	2737	2752	GGACATCGGCACATTG	68	27880	27895	1223
848599	2775	2790	GCACGGAACAAGAGCT	19	27918	27933	1224
848615	2885	2900	TTTCACACTCACCCCC	7	28028	28043	1225
848631	2967	2982	ATCCAGAAAGCTAAGC	1	28110	28125	1226
848645	3072	3087	TGCTAGCACAGCCTGG	19	28215	28230	1227
848661	3131	3146	CACTGCACACTGCCGA	11	28274	28289	1228
848677	3219	3234	GGTTCCAGGTTTCTTC	61	28362	28377	1229
848692	3249	3264	CTGTGTGAGCTTGGCA	69	28392	28407	1230
848708	3288	3303	TCAGAGCCAGCCCAAT	8	28431	28446	1231
848724	3378	3393	GAGCTTCCTGGTCTGT	47	28521	28536	1232
848740	3431	3446	GTGATAACGGAAAAAG	65	28574	28589	1233
848755	3545	3560	AGATAAATGTCTGCTT	14	28688	28703	1234
848771	3616	3631	TTCAAGTTACAAAAGC	57	28759	28774	1235

Bảng 17

Sự ức chế của ARN thông tin mã hóa PCSK9 bằng gapme 3-10-3 cEt hướng đích SEQ ID NO.1 và SEQ ID NO.2

ISIS NO	Vị trí bắt đầu SEQ ID NO.1	Vị trí kết thúc SEQ ID NO.1	Trình tự	Tỷ lệ ức chế (%)	Vị trí bắt đầu SEQ ID NO.2	Vị trí kết thúc SEQ ID NO.2	SEQ ID NO.
848306	759	774	GCAACTTCAAGGCCAG	84	Không có	Không có	1236
848217	149	164	AGCCAGTCTCACTGCC	30	3624	3639	1237
848233	362	377	GCTGACGGTGCCCATG	51	3837	3852	1238
848249	487	502	GAACGCAAGGCTAGCA	5	3962	3977	1239
848790	Không có	Không có	CCAAATCGGAACCCAC	88	4478	4493	1240
848806	Không có	Không có	ACAGAACTTTCCCTTC	57	5114	5129	1241
848822	Không có	Không có	TAAATTCGATTCCCAC	32	5600	5615	1242
848838	Không có	Không có	AGGCAGTAATGGGCAA	92	6461	6476	1243
848854	Không có	Không có	TCCAACACTGAGGACC	93	6811	6826	1244
848870	Không có	Không có	AAAGGCAACACTTCTT	61	7222	7237	1245
848886	Không có	Không có	CAATATTTACTGGTTG	57	7409	7424	1246
848902	Không có	Không có	CTTACAAATTACAACA	59	7751	7766	1247
848264	622	637	TCTGACTGCGAGAGGT	71	7895	7910	1248
466849	675	690	TGGTGAGGTATCCCCG	48	7948	7963	1249
468444	691	706	AAGACATGCAGGATCT	30	7964	7979	1250
848918	Không có	Không có	GACCAATGGGTTTGAT	13	8311	8326	1251
848934	Không có	Không có	GAGAATACCCAGTCCC	50	8550	8565	1252
848950	Không có	Không có	GCTCAAGGGAAAGGCC	3	9044	9059	1253
848966	Không có	Không có	GGACAAGAGTGCATCA	6	10011	10026	1254
848982	Không có	Không có	GGCCTTACCTGATCAA	12	10437	10452	1255
848998	Không có	Không có	CTAGAACCCTTCATTC	0	11304	11319	1256
849014	Không có	Không có	TCTCACCTGGTTGGAA	31	11856	11871	1257
849030	Không có	Không có	GTTAAGAGTGCAGGGT	90	12708	12723	1258
849044	Không có	Không có	GGATACACAGGCTCGC	92	13108	13123	337
849046	Không có	Không có	CCGTAGGTCTTGGCTA	65	13166	13181	1259
849062	Không có	Không có	AGCTGTACCTGGGTTC	79	13888	13903	1260
849078	Không có	Không có	CCTAGAGGAACCACTA	51	14340	14355	1261
849094	Không có	Không có	ACATGAATTTCAGGCA	73	14731	14746	1262
849110	Không có	Không có	TCTCAGCCAGGCCAAA	0	15411	15426	1263
849126	Không có	Không có	CCCTATTATAGCCTTT	67	15920	15935	1264
848321	890	905	CTCCACCAGGCTGCCT	0	16282	16297	1265
848336	986	1001	CCCGTCCTCCTCGGGC	0	16378	16393	1266
849142	Không có	Không có	CCATCAGACGGCCGTG	48	16417	16432	1267
848350	1020	1035	TGTCACACTTGCTGGC	45	16650	16665	1268
848365	1064	1079	GGCATCCCGGCCGCTG	62	16694	16709	1269
468460	1075	1090	TTGGCCACGCCGGCAT	0	16705	16720	48
848381	1098	1113	GCAGGCTGCGCATGCT	42	16728	16743	1270
849158	Không có	Không có	TGCAAGCAGAAGATAG	39	17153	17168	1271
849174	Không có	Không có	CAGGAACTGACCTGAC	21	17808	17823	1272
849190	Không có	Không có	TACAGCTGCTAGTTAT	59	18086 18399	18101 18414	1273
849206	Không có	Không có	GTGCAGGCCATGGTCT	68	19054	19069	1274
849222	Không có	Không có	ATATACGAACTCAGGG	0	19426	19441	1275
849238	Không có	Không có	GGCCTTAAGAGAACAG	46	19734	19749	1276

848397	1178	1193	GACCAGCTGGCTTTTC	2	20009	20024	1277
849254	Không có	Không có	CCCAAAGAGTATTGGG	0	20552	20567	1278
849270	Không có	Không có	AACTATTCGGTGTATC	67	21051	21066	1279
848413	1358	1373	CCCAACTGTGATGACC	0	21330	21345	1280
848429	1485	1500	CAAAGCAGGTGCTGCA	36	21457	21472	1281
849286	Không có	Không có	AGGTAAGACAGCCTCC	53	21856	21871	1282
848445	1619	1634	GATGACATCTTTGGCA	59	22112	22127	1283
848461	1732	1747	GACCATACAGTCCTGC	17	22514	22529	1284
848477	1816	1831	GAGAAACTGGAGCAGC	0	22598	22613	1285
849302	Không có	Không có	TAGCAGATCGCTGACC	67	22948	22963	1286
849318	Không có	Không có	ACTCAAGCACCCTCAT	0	23394	23409	1287
848491	1985	2000	CATGCTGGCCTCAGCT	11	23605	23620	1288
848507	2008	2023	TGGTGGCAGTGGACAC	71	23628	23643	1289
849334	Không có	Không có	AATGAGGCAGGTAATA	19	23879	23894	1290
849350	Không có	Không có	CCTCAGGGCACCATCC	72	24293	24308	1291
849366	Không có	Không có	GGGAAAACACCATCTT	31	25120	25135	1292
849382	Không có	Không có	AGCATCTACCTGGCAA	39	25666	25681	1293
849398	Không có	Không có	GTGTACCCAGGGCAAG	59	26373	26388	1294
849414	Không có	Không có	AAGCACATGTCTAGCG	8	27331	27346	1295
848523	2246	2261	AGTCAGGGTCCAGCCC	63	27389	27404	1296
848539	2487	2502	CATTTTAAAGCTCAGC	87	27630	27645	1297
848555	2580	2595	CTCAAGGGCCAGGCCA	70	27723	27738	1298
848571	2708	2723	GCACCCGAGCACAGCT	75	27851	27866	1299
848586	2743	2758	GCCCACGGACATCGGC	58	27886	27901	1300
848602	2778	2793	CTGGCACGGAACAAGA	8	27921	27936	1301
848618	2904	2919	GATGAGGGCCATCAGC	87	28047	28062	1302
848633	2978	2993	GGCTAGATGCCATCCA	64	28121	28136	1303
848648	3093	3108	CCGCAGGCCACCTTTG	12	28236	28251	1304
848664	3146	3161	AGACAGTGCATGCACC	10	28289	28304	1305
848680	3222	3237	TCTGGTTCCAGGTTTC	89	28365	28380	1306
848695	3255	3270	TTCCTGCTGTGTGAGC	63	28398	28413	1307
848711	3304	3319	AAGAAGAGGCTTGGCT	38	28447	28462	1308
848727	3382	3397	CACCGAGCTTCCTGGT	66	28525	28540	1309
848743	3446	3461	GTGAATCAGGCCTGGG	31	28589	28604	1310
848758	3558	3573	GGACAGACCCAAAAGA	71	28701	28716	1311
848774	3641	3656	TGCTACAAAACCCAGA	95	28784	28799	1312

Bảng 18

Sự ức chế của ARN thông tin mã hóa PCSK9 bằng gapme 3-10-3 cEt hướng đích SEQ ID NO.1 và SEQ ID NO.2

ISIS NO	Vị trí bắt đầu SEQ ID NO.1	Vị trí kết thúc SEQ ID NO.1	Trình tự	Tỷ lệ ức chế (%)	Vị trí bắt đầu SEQ ID NO.2	Vị trí kết thúc SEQ ID NO.2	SEQ ID NO.
848218	153	168	CCCGAGCCAGTCTCAC	1	3628	3643	1313
848234	368	383	CCTGGAGCTGACGGTG	18	3843	3858	1314
848250	488	503	GGAACGCAAGGCTAGC	77	3963	3978	1315
848791	Không có	Không có	TTCCAAACCAAATCGG	46	4485	4500	1316
848807	Không có	Không có	GGACAAAACTGCAAGT	42	5170	5185	1317
848823	Không có	Không có	TTCTAAATTCGATTCC	61	5603	5618	1318
848839	Không có	Không có	TTAGAAAGGCAGTAAT	30	6467	6482	1319
848855	Không có	Không có	CAAGGACGGCACCAAG	37	6881	6896	1320
848871	Không có	Không có	GAAGGGATGACTAAGT	0	7242	7257	1321
848887	Không có	Không có	AGGAAACCGTGGACCT	60	7437	7452	1322
848903	Không có	Không có	CCTACTTACAAATTAC	4	7755	7770	1323
848265	633	648	GGGCAGTGCGCTCTGA	78	7906	7921	1324
848276	676	691	TTGGTGAGGTATCCCC	66	7949	7964	1325
848291	692	707	GAAGACATGCAGGATC	61	7965	7980	1326
848919	Không có	Không có	GGCAGACCAATGGGTT	10	8315	8330	1327
848935	Không có	Không có	TAAGATTTGAAGCACT	60	8580	8595	1328
848951	Không có	Không có	CTGAACTGTAAGCTCA	46	9055	9070	1329
848967	Không có	Không có	GGCACTAGCAGGAGTT	62	10031	10046	1330
848983	Không có	Không có	ATGGATTCAGCTCAGA	66	10680	10695	1331
848999	Không có	Không có	TCCAACTAGAACCCTT	87	11309	11324	1332
849015	Không có	Không có	CACTGAAGAGGTCTCA	17	11867	11882	1333
849031	Không có	Không có	AGGAACCTGAAGATCA	72	12756	12771	1334
849044	Không có	Không có	GGATACACAGGCTCGC	85	13108	13123	337

849047	Không có	Không có	TAATAATGCCCCCGTA	49	13177	13192	1335
849063	Không có	Không có	AGTTAGCCCAGGTGAG	6	13951	13966	1336
849079	Không có	Không có	CGCCACCCTAGAGGAA	0	14346	14361	1337
849095	Không có	Không có	AGCAATTCAGTGGCTG	49	14759	14774	1338
849111	Không có	Không có	CTCCAGCGCAGGTCTC	35	15433	15448	1339
849127	Không có	Không có	GTGTAAAATAAAGCCC	77	15934	15949	1340
848322	900	915	GGAGATACACCTCCAC	15	16292	16307	1341
848337	987	1002	TCCCGTCCTCCTCGGG	8	16379	16394	1342
849143	Không có	Không có	GGACAGTGACAGCTGG	39	16524	16539	1343
848351	1021	1036	CTGTCACACTTGCTGG	8	16651	16666	1344
848366	1070	1085	CACGCCGGCATCCCGG	3	16700	16715	1345
468460	1075	1090	TTGGCCACGCCGGCAT	0	16705	16720	48
848382	1100	1115	GCGCAGGCTGCGCATG	0	16730	16745	1346
849159	Không có	Không có	ATGCAAGTGAGTGAGT	74	17187	17202	1347
849175	Không có	Không có	GGAAAGAACAGCCTCC	44	17842	17857	1348
849191	Không có	Không có	GATACAGACACCCACC	37	18250	18265	1349
849207	Không có	Không có	TACCATAACTCCCCAC	37	19123	19138	1350
849223	Không có	Không có	ATCAAACTAGCCAACC	0	19482	19497	1351
849239	Không có	Không có	GAAGACGGAGTAAGGC	81	19795	19810	1352
848398	1183	1198	GGCTGGACCAGCTGGC	0	20014	20029	1353
849255	Không có	Không có	GGCCCAAAGAGTATTG	0	20554	20569	1354
849271	Không có	Không có	GAAACTATTCGGTGTA	38	21053	21068	1355
848414	1370	1385	GGCATTGGTGGCCCCA	19	21342	21357	1356
848430	1492	1507	TGTGACACAAAGCAGG	84	21464	21479	1357
849287	Không có	Không có	CGAAGGTAAGCCGCCT	56	21889	21904	1358
848446	1626	1641	CCTCATTGATGACATC	0	22119	22134	1359
848462	1733	1748	TGACCATACAGTCCTG	19	22515	22530	1360
848478	1842	1857	GCTCGCCCCGCCGCTT	35	22624	22639	1361
849303	Không có	Không có	GGCTGAGTCCAGAGTA	89	22962	22977	1362
849319	Không có	Không có	GAAATGGGAATCTGCT	0	23454	23469	1363
848492	1986	2001	CCATGCTGGCCTCAGC	32	23606	23621	1364
849335	Không có	Không có	CAGCTATAGAGCGGCA	0	24045	24060	1365
849351	Không có	Không có	GAACAGCTCAGCCTCA	0	24304	24319	1366
849367	Không có	Không có	AGCCTTAGTTTCTCAG	25	25135	25150	1367
848508	2047	2062	TCCCAGTGGGAGCTGC	0	25378	25393	1368
849383	Không có	Không có	CCACAGCATCTACCTG	80	25670	25685	1369
849399	Không có	Không có	CCAGGAAGAGCACCTG	17	26406	26421	1370
849415	Không có	Không có	AGAAAGCACATGTCTA	0	27334	27349	1371
848524	2250	2265	AGCCAGTCAGGGTCCA	55	27393	27408	1372
848540	2490	2505	AACCATTTTAAAGCTC	45	27633	27648	1373
848556	2582	2597	CACTCAAGGGCCAGGC	37	27725	27740	1374
848572	2709	2724	AGCACCCGAGCACAGC	89	27852	27867	1375
848587	2752	2767	AGTCATTCTGCCCACG	78	27895	27910	1376
848603	2779	2794	CCTGGCACGGAACAAG	51	27922	27937	1377
848619	2906	2921	GAGATGAGGGCCATCA	80	28049	28064	1378
848634	2999	3014	GCGCACCTGTCTCCAG	0	28142	28157	1379
848649	3110	3125	TCCTAGGTGATGGCTC	80	28253	28268	1380
848665	3148	3163	TGAGACAGTGCATGCA	37	28291	28306	1381
848681	3223	3238	CTCTGGTTCCAGGTTT	43	28366	28381	1382
848696	3256	3271	GTTCCTGCTGTGTGAG	78	28399	28414	1383
848712	3306	3321	GTAAGAAGAGGCTTGG	75	28449	28464	1384
848728	3383	3398	TCACCGAGCTTCCTGG	50	28526	28541	1385
848744	3451	3466	GGCCAGTGAATCAGGC	17	28594	28609	1386
848759	3563	3578	AGAGAGGACAGACCCA	83	28706	28721	1387
848775	3644	3659	AAATGCTACAAAACCC	67	28787	28802	1388
848307	760	775	GGCAACTTCAAGGCCA	0	Không có	Không có	1389

Bảng 19

Sự ức chế của ARN thông tin mã hóa PCSK9 bằng gapme 3-10-3 cEt hướng đích SEQ ID NO.1 và SEQ ID NO.2

ISIS NO	Vị trí bắt đầu SEQ ID NO.1	Vị trí kết thúc SEQ ID NO.1	Trình tự	Tỷ lệ ức chế (%)	Vị trí bắt đầu SEQ ID NO.2	Vị trí kết thúc SEQ ID NO.2	SEQ ID NO.
848219	181	196	CGCTGCTGCAACGACG	66	3656	3671	1390
848235	378	393	ACCAGGACCGCCTGGA	0	3853	3868	1391
848251	489	504	CGGAACGCAAGGCTAG	62	3964	3979	1392

848792	Không có	Không có	GTCATAAAGAAATTGC	47	4593	4608	1393
848808	Không có	Không có	TGGCAGAATTTTCCCC	17	5249	5264	1394
848824	Không có	Không có	TTTCATTCTAAATTCG	58	5608	5623	1395
848840	Không có	Không có	CTTTACCCAAAGCCTT	0	6523	6538	1396
848856	Không có	Không có	CATAGCGGGAGAACTT	51	6908	6923	1397
848872	Không có	Không có	GCAGAAGGGATGACTA	53	7245	7260	1398
848888	Không có	Không có	AGCCAGGAAACCGTGG	63	7441	7456	1399
848904	Không có	Không có	CCCTACTTACAAATTA	40	7756	7771	1400
848266	640	655	AGGCGGCGGGCAGTGC	31	7913	7928	1401
848277	677	692	CTTGGTGAGGTATCCC	65	7950	7965	1402
848292	693	708	GGAAGACATGCAGGAT	64	7966	7981	1403
848920	Không có	Không có	AGGCAGACCAATGGGT	63	8316	8331	1404
848936	Không có	Không có	CTAGAAGGTGGTGCAG	0	8619	8634	1405
848952	Không có	Không có	CCATAGTCAACTGTAC	7	9097	9112	1406
848968	Không có	Không có	AGCCAATGGGAGGCAC	15	10042	10057	1407
848308	761	776	GGGCAACTTCAAGGCC	7	10522	10537	1408
848984	Không có	Không có	GGGCAGAGCAAATGGA	0	10691	10706	1409
849000	Không có	Không có	GTTCACCCCAAGCTCT	29	11420	11435	1410
849016	Không có	Không có	CTCCACTGAAGAGGTC	66	11870	11885	1411
849032	Không có	Không có	GATTTAACCCTCCAAA	0	12814	12829	1412
849044	Không có	Không có	GGATACACAGGCTCGC	86	13108	13123	337
849048	Không có	Không có	GTTAATAATGCCCCCG	80	13179	13194	1413
849064	Không có	Không có	GCTGAGTTAGCCCAGG	51	13955	13970	1414
849080	Không có	Không có	AAACAGTGCTCGCCAC	29	14356	14371	1415
849096	Không có	Không có	TACAGAGCAATTCAGT	33	14764	14779	1416
849112	Không có	Không có	TGCCAGGCAGGTCCAG	0	15506	15521	1417
849128	Không có	Không có	CAATATCTAACAATAA	0	15977	15992	1418
848323	905	920	GTCTAGGAGATACACC	72	16297	16312	1419
848338	988	1003	GTCCCGTCCTCCTCGG	33	16380	16395	1420
849144	Không có	Không có	AATCAGCAGGTGGCTG	0	16579	16594	1421
848352	1022	1037	ACTGTCACACTTGCTG	45	16652	16667	1422
848367	1072	1087	GCCACGCCGGCATCCC	27	16702	16717	1423
468460	1075	1090	TTGGCCACGCCGGCAT	2	16705	16720	48
848383	1105	1120	AGCACGCGCAGGCTGC	0	16735	16750	1424
849160	Không có	Không có	CCACATCTGCCTGGCC	0	17226	17241	1425
849176	Không có	Không có	TGCCAGGTCATGCAAT	0	17954	17969	1426
849192	Không có	Không có	GGGATACAGACACCCA	48	18252	18267	1427
849208	Không có	Không có	CCATACCATAACTCCC	36	19126	19141	1428
849224	Không có	Không có	CAATTACACCAGCAAT	64	19496	19511	1429
849240	Không có	Không có	CTGCGAAAATATTTTT	32	19835	19850	1430
848399	1188	1203	CCACAGGCTGGACCAG	8	20019	20034	1431
849256	Không có	Không có	CCTCAACCGCTCCCAT	15	20631	20646	1432
849272	Không có	Không có	GAGATAGGAAACTATT	19	21060	21075	1433
848415	1388	1403	GGTCACCGGCTGGTCT	0	21360	21375	1434
848431	1500	1515	TCCCACTCTGTGACAC	93	21472	21487	1435
849288	Không có	Không có	ACAGACACTAAGCTCT	76	21910	21925	1436
848447	1628	1643	GGCCTCATTGATGACA	0	22121	22136	1437
848463	1734	1749	CTGACCATACAGTCCT	15	22516	22531	1438
848479	1850	1865	CTCCATGCGCTCGCCC	39	22632	22647	1439
849304	Không có	Không có	CTAGAGATGGCTGAGT	56	22970	22985	1440
849320	Không có	Không có	ACGGAAATGGGAATCT	0	23457	23472	1441
848493	1990	2005	GTCCCCATGCTGGCCT	33	23610	23625	1442
849336	Không có	Không có	ATACAGAGATGTTAAG	30	24079	24094	1443
849352	Không có	Không có	TCTTATTCCAGGCTGG	23	24362	24377	1444
849368	Không có	Không có	AGCTGACCAGCTGTGT	0	25180	25195	1445
848509	2064	2079	TGCCAAGGTCCTCCAC	18	25395	25410	1446
849384	Không có	Không có	CAAAAACAGACCCAGC	11	25733	25748	1447
849400	Không có	Không có	AAATAGATGCTCCAGG	35	26465	26480	1448
849416	Không có	Không có	CGAGGAAAAGAAAGCA	20	27342	27357	1449
848525	2254	2269	CTGCAGCCAGTCAGGG	1	27397	27412	1450
848541	2494	2509	TCGGAACCATTTTAAA	0	27637	27652	1451
848557	2585	2600	CCCCACTCAAGGGCCA	0	27728	27743	1452
848573	2710	2725	CAGCACCCGAGCACAG	23	27853	27868	1453
848588	2755	2770	AAAAGTCATTCTGCCC	62	27898	27913	1454
848604	2780	2795	GCCTGGCACGGAACAA	55	27923	27938	1455
848620	2909	2924	CTGGAGATGAGGGCCA	24	28052	28067	1456
848635	3021	3036	GCACAGCCTGTGACCA	71	28164	28179	1457
848650	3120	3135	GCCGAGTCAGTCCTAG	23	28263	28278	1458
848666	3150	3165	GCTGAGACAGTGCATG	47	28293	28308	1459
468497	3224	3239	CCTCTGGTTCCAGGTT	77	28367	28382	1460
848697	3257	3272	AGTTCCTGCTGTGTGA	44	28400	28415	1461
848713	3308	3323	AAGTAAGAAGAGGCTT	0	28451	28466	1462

848729	3384	3399	CTCACCGAGCTTCCTG	76	28527	28542	1463
848745	3456	3471	CGCCAGGCCAGTGAAT	44	28599	28614	1464
848760	3565	3580	ACAGAGAGGACAGACC	45	28708	28723	1465
848776	3661	3676	AGTCACCATATTAATA	63	28804	28819	1466

Bảng 20

Sự ức chế của ARN thông tin mã hóa PCSK9 bằng gapme 3-10-3 cEt hướng đích SEQ ID NO.1 và SEQ ID NO.2

ISIS NO	Vị trí bắt đầu SEQ ID NO.1	Vị trí kết thúc SEQ ID NO.1	Trình tự	Tỷ lệ ức chế (%)	Vị trí bắt đầu SEQ ID NO.2	Vị trí kết thúc SEQ ID NO.2	SEQ ID NO.
848432	1535	1550	TGCAATGCCAGCCACG	0	Không có	Không có	1467
848220	184	199	AGCCGCTGCTGCAACG	57	3659	3674	1468
848236	381	396	GCCACCAGGACCGCCT	28	3856	3871	1469
848252	492	507	CCTCGGAACGCAAGGC	38	3967	3982	1470
848793	Không có	Không có	AGCATGAGTTCTGTGT	43	4607	4622	1471
848809	Không có	Không có	CAGCACACTCAGACAG	47	5288	5303	1472
848825	Không có	Không có	AAAAGGATTGGTCTAA	0	5652	5667	1473
848841	Không có	Không có	CCCTTTACCCAAAGCC	71	6525	6540	1474
848857	Không có	Không có	AATCAGCCTTCAAGGG	39	6928	6943	1475
848873	Không có	Không có	GGCAGAAGGGATGACT	35	7246	7261	1476
848889	Không có	Không có	TCGACAACAGGTTTTC	58	7576	7591	1477
848905	Không có	Không có	TGACATGGAAGAAACC	34	7801	7816	1478
848267	642	657	GCAGGCGGCGGGCAGT	0	7915	7930	1479
848278	678	693	TCTTGGTGAGGTATCC	52	7951	7966	1480
848293	694	709	TGGAAGACATGCAGGA	26	7967	7982	1481
848921	Không có	Không có	TGCATTGGCACAAGAA	44	8340	8355	1482
848937	Không có	Không có	AGTTAGAGGCCAGGAA	25	8645	8660	1483
848953	Không có	Không có	TCCCATAGTCAACTGT	11	9099	9114	1484
848969	Không có	Không có	TTGCAAAGCTTCCAGT	7	10065	10080	1485
468446	775	790	ATGTAGTCGACATGGG	38	10536	10551	1486
848985	Không có	Không có	CGAGAAGTGGAAACCA	0	10727	10742	1487
849001	Không có	Không có	GTGAAAGCTGAGTTCA	6	11431	11446	1488
849017	Không có	Không có	GGGTGGTAATTTGTCA	15	12045	12060	1489
849033	Không có	Không có	AATAACTGATTTAACC	12	12821	12836	1490
849044	Không có	Không có	GGATACACAGGCTCGC	82	13108	13123	337
849049	Không có	Không có	GTTCATTCCACTGCTT	30	13216	13231	1491
849065	Không có	Không có	CAACGCACATCGAGCA	39	14038	14053	1492
849081	Không có	Không có	ACCAAACAGTGCTCGC	48	14359	14374	1493
849097	Không có	Không có	AATAAGGTCTGGCTCA	43	14829	14844	1494
849113	Không có	Không có	ACAGATGCCAGGCAGG	10	15511	15526	1495
849129	Không có	Không có	TCAATATCTAACAATA	0	15978	15993	1496
848324	917	932	CTGTATGCTGGTGTCT	0	16309	16324	1497
848339	989	1004	GGTCCCGTCCTCCTCG	0	16381	16396	1498
849145	Không có	Không có	CATGAGAAAGACCCCC	0	16611	16626	1499
848353	1024	1039	TGACTGTCACACTTGC	56	16654	16669	1500
848368	1073	1088	GGCCACGCCGGCATCC	0	16703	16718	1501
468460	1075	1090	TTGGCCACGCCGGCAT	0	16705	16720	48
848384	1109	1124	GTTGAGCACGCGCAGG	58	16739	16754	1502
849161	Không có	Không có	CTCCACCACATCTGCC	30	17231	17246	1503
849177	Không có	Không có	CGTGCCAGGTCATGCA	74	17956	17971	1504
849193	Không có	Không có	TGGGATACAGACACCC	5	18253	18268	1505
849209	Không có	Không có	TAAAAGACTCCATGCC	0	19151	19166	1506
849225	Không có	Không có	GCAATTACACCAGCAA	84	19497	19512	1507
849241	Không có	Không có	GCACAGAGTGATGGTT	66	19908	19923	1508
848400	1190	1205	CCCCACAGGCTGGACC	34	20021	20036	1509
849257	Không có	Không có	CTGCACCGGGCATGCG	0	20686	20701	1510
849273	Không có	Không có	CCCTACCATAGCCAGG	36	21118	21133	1511
848416	1394	1409	CCCCAGGGTCACCGGC	38	21366	21381	1512
849289	Không có	Không có	GCACACAGACACTAAG	0	21914	21929	1513
848448	1633	1648	AACCAGGCCTCATTGA	0	22126	22141	1514
848464	1735	1750	GCTGACCATACAGTCC	9	22517	22532	1515
849305	Không có	Không có	CTATCCTGTAGCATCA	73	23060	23075	1516
849321	Không có	Không có	GACGGAAATGGGAATC	0	23458	23473	1517
848480	1875	1890	GGCAGACCAGCTTGCC	0	23495	23510	1518
848494	1991	2006	GGTCCCCATGCTGGCC	0	23611	23626	1519

849337	Không có	Không có	TAGCACTCATCATTTC	33	24098	24113	1520
849353	Không có	Không có	GACGAGAATCAACTCT	6	24383	24398	1521
849369	Không có	Không có	CACCAGGACTCCTGTG	4	25209	25224	1522
848510	2074	2089	GGCTTGTGGGTGCCAA	15	25405	25420	1523
849385	Không có	Không có	CTCCAAGTGGAGTGGG	0	25786	25801	1524
849401	Không có	Không có	ACTAAAATAGATGCTC	34	26469	26484	1525
849417	Không có	Không có	TGCCAGAGCCCGAGGA	0	27352	27367	1526
848526	2259	2274	GGGCACTGCAGCCAGT	0	27402	27417	1527
848542	2500	2515	GACAAGTCGGAACCAT	77	27643	27658	1528
848558	2598	2613	GGCAAGGAGGCTGCCC	0	27741	27756	1529
848574	2711	2726	GCAGCACCCGAGCACA	70	27854	27869	1530
848589	2756	2771	TAAAAGTCATTCTGCC	56	27899	27914	1531
848605	2781	2796	TGCCTGGCACGGAACA	44	27924	27939	1532
848621	2915	2930	AGTTAGCTGGAGATGA	0	28058	28073	1533
848636	3027	3042	ACCAAGGCACAGCCTG	70	28170	28185	1534
848651	3121	3136	TGCCGAGTCAGTCCTA	69	28264	28279	1535
848667	3163	3178	GTGGAGCGGGTTGGCT	26	28306	28321	1536
848682	3225	3240	CCCTCTGGTTCCAGGT	23	28368	28383	1537
848698	3259	3274	TCAGTTCCTGCTGTGT	30	28402	28417	1538
848714	3311	3326	GTGAAGTAAGAAGAGG	47	28454	28469	1539
848730	3385	3400	ACTCACCGAGCTTCCT	63	28528	28543	1540
848746	3469	3484	TTAGAAGCATCTCCGC	44	28612	28627	1541
848761	3569	3584	GGCAACAGAGAGGACA	79	28712	28727	1542
848777	3666	3681	TAAAAAGTCACCATAT	9	28809	28824	1543

Ví dụ 2: Sự ức chế đối nghĩa phụ thuộc liều lượng của PCSK9 của người trong tế bào HepG2 bằng gapme 3-10-3 cEt

Các gapme chọn lọc từ Ví dụ 1 thể hiện sự ức chế *in vitro* của ARN thông tin mã hóa PCSK9 được thử nghiệm ở các liều lượng khác nhau trong tế bào HepG2. Oligonucleotit đối nghĩa được thử nghiệm trong dãy thí nghiệm mà có điều kiện nuôi cấy tương tự. Kết quả đối với mỗi thí nghiệm được trình bày trong các bảng riêng rẽ được thể hiện dưới đây.

Nghiên cứu 1

Cấy trải tế bào ra đĩa ở mật độ 20000 tế bào mỗi giếng và chuyển nạp bằng cách sử dụng đục lỗ điện với các nồng độ 46,88 nM, 187,5 nM, 750 nM, và 3000 nM của oligonucleotit đối nghĩa, như xác định trong các Bảng dưới đây. ISIS 405879, được bộc lộ trước đây trong WO2008066776 cũng được bao gồm trong nghiên cứu này làm oligonucleotit dấu hiệu nhận biết. Sau khoảng thời gian xử lý bằng khoảng 16 giờ, phân lập ARN từ các tế bào và đo hàm lượng ARN thông tin mã hóa PCSK9 bằng PCR thời gian thực định lượng. Sử dụng bộ đoạn mồi đoạn dò PCSK9 của người từ ABI (ID# Hs03037355_m1) để đo hàm lượng mARN. Điều chỉnh hàm lượng ARN thông tin mã hóa PCSK9 theo hàm lượng ARN tổng số, như đo được bằng RIBOGREEN®. Kết quả thể hiện dưới dạng phần trăm ức chế của PCSK9, tương quan với tế bào đối chứng không được xử lý.

Nồng độ ức chế nửa tối đa (IC_{50}) của mỗi oligonucleotit cũng được thể hiện. Hàm lượng ARN thông tin mã hóa PCSK9 được giảm đi theo phương thức phụ thuộc liều lượng

trong tế bào được xử lý bằng oligonucleotit đối nghĩa. Một vài trong số các oligonucleotit mới được thiết kế đối nghĩa cho thấy tính hiệu quả tốt hơn so với oligonucleotit được bộc lộ trước đây, ISIS 405879. Cụ thể là, ISIS 848542, ISIS 848593, ISIS 848597, ISIS 848598, ISIS 848630, ISIS 848833, ISIS 849040, ISIS 849171, và ISIS 849236 cho thấy tính hiệu quả tốt hơn so với oligonucleotit được bộc lộ trước đây, ISIS 405879.

Bảng 21

ISIS NO	46,875 nM	187,5 nM	750 nM	3000 nM	IC_{50} (µM)
405879	13	6	3	29	>3,00
466847	1	19	65	94	0,47
468497	12	27	60	83	0,48
848219	0	0	54	88	0,91
848241	0	5	31	63	1,78
848283	18	27	54	85	0,48
848306	0	19	53	91	0,62
848323	0	0	0	50	>3,00
848376	0	3	12	43	>3,00
848430	0	30	52	81	0,62
848431	67	79	92	96	<0,05
848500	6	30	55	82	0,54
848539	0	0	0	55	>3,00
848542	10	30	66	86	0,41
848560	12	32	76	91	0,33
848567	0	1	42	89	0,85
848570	23	27	67	87	0,35
848572	18	44	71	81	0,30
848574	0	5	68	95	0,55
848575	0	17	51	80	0,75
848576	11	18	45	74	0,86
848583	3	18	62	88	0,52
848584	0	22	54	89	0,57
848585	1	22	67	92	0,45
848593	0	25	53	83	0,63
848596	18	40	76	93	0,26
848597	22	42	78	87	0,24
848598	0	18	62	95	0,53
848616	0	14	55	88	0,66
848618	0	0	56	77	0,96
848619	3	7	41	74	1,07
848629	21	34	78	78	0,31
848630	7	22	65	83	0,50
848632	25	34	68	89	0,29
848635	0	0	49	83	0,92
848636	5	34	77	76	0,42
848649	5	10	43	78	0,89
848651	4	0	48	88	0,88
848652	0	6	28	80	1,16

848656	1	13	52	80	0,73
848670	0	38	84	85	0,39
848671	26	28	70	81	0,34
848672	0	11	27	73	1,37
848674	36	31	69	89	0,24
848677	2	32	69	90	0,41
848679	0	11	55	81	0,73
848680	11	20	64	81	0,52
848685	0	14	33	62	1,63
848687	0	25	63	90	0,51
848688	0	23	61	89	0,55
848690	15	21	78	84	0,39
848692	31	45	80	97	0,17
848693	8	23	69	88	0,44
848694	27	43	75	93	0,21
848701	0	10	39	77	1,02
848704	11	5	43	78	0,94
848725	0	9	51	81	0,79
848729	26	33	63	92	0,30
848731	0	15	60	89	0,55
848732	12	71	67	90	0,21
848736	6	18	40	73	1,00
848740	2	18	59	86	0,57
848748	9	42	60	85	0,39
848756	3	1	55	85	0,72
848759	18	37	75	94	0,28
848761	20	35	68	81	0,35
848764	0	8	37	64	1,52
848770	0	4	63	90	0,63
848771	3	23	57	93	0,50
848772	15	32	66	82	0,40
848774	0	8	64	90	0,61
848790	0	0	33	73	1,49
848795	9	42	62	91	0,35
848811	7	5	46	86	0,75
848814	17	20	64	89	0,43
848826	7	57	77	93	0,24
848830	0	35	45	86	0,62
848832	0	40	71	78	0,52
848833	19	43	68	81	0,32
848838	0	36	72	89	0,39
848841	5	24	62	86	0,50
848844	0	22	61	89	0,53
848849	9	48	79	92	0,26
848850	0	38	68	97	0,43
848854	2	7	58	84	0,66
848875	3	17	58	79	0,65
848890	0	6	27	65	1,74
848898	7	14	79	87	0,43
848927	12	25	75	95	0,35
848928	0	0	45	78	1,01
848971	0	21	54	82	0,65
848999	6	29	34	64	1,38

849007	0	4	41	78	1,02
849008	0	39	74	90	0,42
849013	4	17	47	86	0,67
849016	0	23	56	79	0,65
849020	0	13	40	67	1,28
849021	10	34	65	80	0,44
849030	2	28	58	86	0,52
849036	2	1	37	76	1,16
849040	28	55	79	96	0,15
849044	26	39	72	91	0,28
849048	0	30	60	79	0,61
849069	12	12	40	74	1,02
849071	2	31	65	92	0,42
849084	0	0	0	43	>3,00
849085	20	39	64	89	0,31
849086	13	40	69	81	0,36
849106	20	24	55	80	0,53
849120	0	15	61	80	0,64
849123	9	48	82	84	0,27
849133	0	0	29	70	1,62
849135	25	54	79	95	0,17
849162	0	4	35	75	1,19
849169	34	63	72	83	0,12
849171	9	60	63	83	0,30
849177	0	16	69	75	0,68
849178	0	22	53	83	0,65
849181	6	8	39	84	0,86
849189	24	44	81	90	0,21
849200	0	0	34	70	1,48
849205	7	29	51	88	0,52
849216	0	15	28	66	1,66
849225	23	47	78	94	0,21
849227	7	35	74	94	0,34
849233	9	42	68	93	0,32
849236	0	1	57	88	0,73
849239	18	38	74	86	0,30
849266	0	22	66	86	0,51
849267	18	69	72	94	0,17
849285	3	18	45	84	0,71
849288	0	0	0	52	>3,00
849303	18	33	57	72	0,54
849305	25	28	62	82	0,40
849309	10	18	59	82	0,57
849331	0	10	65	93	0,57
849332	0	0	48	76	1,09
849345	0	0	62	80	0,78
849354	0	0	43	64	1,49
849357	5	21	45	75	0,84
849358	0	10	45	79	0,88
849359	3	22	46	88	0,62
849372	0	15	29	82	1,04
849383	2	0	33	71	1,43
849386	11	18	51	84	0,60

Nghiên cứu 2

Cấy trải tế bào ra đĩa ở mật độ 20000 tế bào mỗi giếng và chuyển nạp bằng cách sử dụng đục lỗ điện với các nồng độ 78,13 nM, 312,5 nM, 1250 nM, và 5000 nM của oligonucleotit đối nghĩa, như xác định trong các Bảng dưới đây. ISIS 431131, được bộc lộ trước đây trong WO2014179620, cũng được bao gồm trong nghiên cứu này làm oligonucleotit dấu hiệu nhận biết. Sau khoảng thời gian xử lý bằng khoảng 16 giờ, phân lập ARN từ các tế bào và đo hàm lượng ARN thông tin mã hóa PCSK9 bằng PCR thời gian thực định lượng. Sử dụng bộ đoạn mồi đoạn dò PCSK9 của người từ ABI (ID# Hs03037355_m1) để đo hàm lượng mARN. Điều chỉnh hàm lượng ARN thông tin mã hóa PCSK9 theo hàm lượng ARN tổng số, như đo được bằng RIBOGREEN®. Kết quả thể hiện dưới dạng phần trăm ức chế của PCSK9, tương quan với tế bào đối chứng không được xử lý.

Nồng độ ức chế nửa tối đa (IC_{50}) của mỗi oligonucleotit cũng được thể hiện. Hàm lượng ARN thông tin mã hóa PCSK9 được giảm đi theo phương thức phụ thuộc liều lượng trong tế bào được xử lý bằng oligonucleotit đối nghĩa. Một vài trong số các oligonucleotit mới được thiết kế đối nghĩa cho thấy tính hiệu quả tốt hơn so với oligonucleotit được bộc lộ trước đây, ISIS 431131.

Bảng 22

ISIS NO	**78,125 nM**	**312,5 nM**	**1250 nM**	**5000 nM**	**IC_{50} (µM)**
431131	18	16	30	55	>5
849169	23	57	86	92	0,28
859341	24	48	69	85	1,54
859346	27	54	80	94	0,27
859358	0	30	69	89	0,76
859361	28	53	73	94	0,30
859363	38	50	79	82	0,20
859384	19	59	76	94	0,30
859387	36	66	79	96	0,16
859392	14	33	63	81	0,96
859393	20	59	90	96	0,27
859394	43	65	80	96	0,12
859395	37	51	82	91	0,21
859401	27	64	88	94	0,20
859408	0	59	61	92	0,55
859419	22	58	77	84	0,31
859459	33	55	91	93	0,19
859462	31	56	78	96	0,24

859469	26	48	76	83	0,36
859472	19	35	67	87	0,56
859504	19	47	59	80	0,57
859529	19	50	88	94	0,32
859531	33	52	76	69	0,29
859532	24	55	79	90	0,30
859533	9	40	77	91	0,51
859534	25	49	85	85	0,70
859551	25	41	51	78	0,69
859552	0	17	53	78	1,36
859553	24	45	79	94	0,35
859561	28	54	71	92	0,30
859571	35	34	76	73	0,43
859584	19	51	85	95	0,32
859598	33	55	73	83	0,25
859601	23	39	63	90	0,50
859603	0	6	70	71	1,25
859605	9	42	67	83	0,62
859611	21	22	47	76	1,16

Ví dụ 3: Khả năng dung nạp của gapme 3-10-3 cEt tiếp hợp 3' hướng đích PCSK9 của người ở các chuột BALB/c

Oligonucleotit ISIS được chọn từ các nghiên cứu ở trên được tiếp hợp với 3'-THA-C6-GalNAc3-(3R,5S)-5-(hyđroxymetyl) pyroliđin-3-ol photphat mũ đầu (được gọi tắt là 3'-THA). Một trăm sáu mươi hai oligonucleotit đối nghĩa ISIS tiếp hợp 3'-THA được đánh giá về sự thay đổi ở hàm lượng của chất đánh dấu hóa học trong huyết tương thể hiện trong Bảng dưới đây. 'Oligo Ban Dầu' chỉ oligonucleotit ISIS mà được mô tả trong các nghiên cứu ở trên và mà được tiếp hợp với 3'-THA và được thử nghiệm trong nghiên cứu này.

Bảng 23

Gapme 3-10-3 cEt tiếp hợp 3' được chọn để đánh giá khả năng dung nạp ở các chuột BALB/c

ISIS NO	**Oligo Ban Dầu**	**SEQ ID NO.**
863413	466847	1096
863415	848219	1390
863416	848241	777
863418	848306	1236
863419	848323	1419
863421	848430	1357
863422	848431	1435
863423	848500	905

863424	848539	1297
863425	848542	1528
863426	848560	607
863427	848567	1145
863428	848570	451
863429	848572	1375
863433	848583	1223
863434	848584	377
863435	848585	452
863436	848593	763
863437	848596	994
863438	848597	1071
863439	848598	1147
863440	848616	379
863441	848618	1302
863442	848619	1378
863443	848629	1073
863444	848630	1149
863445	848632	455
863446	848635	1457
863447	848636	1534
863448	848649	1380
863449	848651	1535
863451	848656	844
863452	848670	691
863453	848671	768
863457	848679	458
863458	848680	1306
863464	848693	384
863465	848694	459
863468	848725	386
863472	848736	926
863473	848740	1233
863474	848748	619
863475	848756	388
863476	848759	1387
863477	848761	1542
863478	848764	697
863479	848770	1158
863480	848771	1235
863481	848772	389
863482	848774	1312
863483	848790	1240
863484	848795	549
863485	848811	550
863486	848814	781
863487	848826	474
863488	848830	782
863489	848832	939
863490	848833	1016
863491	848838	1243
863492	848841	1474
863493	848844	629

863494	848849	1017
863495	848850	1092
863496	848854	1244
863497	848875	554
863498	848890	478
863499	848898	1094
863500	848927	871
863501	848928	947
863502	848971	563
863503	848999	1332
863504	849007	877
863505	849008	953
863506	849013	410
863507	849016	1411
863508	849020	644
863509	849021	721
863510	849030	1258
863511	849036	645
863512	849040	955
863513	849044	337
863514	849048	1413
863515	849069	724
863516	849071	881
863517	849084	648
863518	849085	725
863519	849086	802
863520	849106	1111
863521	849120	960
863522	849123	1188
863523	849133	728
863524	849135	885
863525	849162	504
863526	849169	1043
863527	849171	1195
863531	849189	426
863532	849200	968
863533	849205	427
863535	849225	1507
863536	849227	585
863537	849233	1047
863538	849236	353
863539	849239	1352
863540	849266	1126
863541	849267	1203
863542	849285	434
863543	849288	1436
863544	849303	1362
863545	849305	1516
863546	849309	749
863547	849331	1213
863548	849332	367
863549	849345	1061
863550	849354	523

863551	849357	754
863552	849358	831
863553	849359	908
863554	849372	678
863555	849383	1369
863556	849386	526
884269	859561	55
884270	859459	180
884271	859395	164
884272	859603	218
884273	859504	284
884274	859394	87
884275	859598	141
884276	859531	198
884277	859469	28
884278	859346	152
884279	859361	79
884280	859472	276

Các chuột BALB/c là mô hình chuột đa mục đích, thường được sử dụng để thử nghiệm độ an toàn và tính hiệu quả. Cho các chuột này sử dụng liều đơn lẻ của oligonucleotit. Đo hàm lượng trong huyết tương của transaminaza bằng cách sử dụng máy phân tích hóa học lâm sàng tự động (Hitachi Olympus AU400e, Melville, NY). Oligonucleotit ISIS mà gây ra sự thay đổi ở hàm lượng của ALT và/hoặc AST ngoài khoảng giá trị mong đợi đối với oligonucleotit đối nghĩa được loại trừ trong các nghiên cứu tiếp theo. ISIS 863413, ISIS 863419, ISIS 863424, ISIS 863425, ISIS 863427, ISIS 863433, ISIS 863434, ISIS 863436, ISIS 863437, ISIS 863438, ISIS 863439, ISIS 863441, ISIS 863444, ISIS 863445, ISIS 863448, ISIS 863452, ISIS 863472, ISIS 863473, ISIS 863474, ISIS 863475, ISIS 863477, ISIS 863479, ISIS 863480, ISIS 863481, ISIS 863482, ISIS 863483, ISIS 863484, ISIS 863485, ISIS 863486, ISIS 863489, ISIS 863490, ISIS 863491, ISIS 863493, ISIS 863494, ISIS 863495, ISIS 863496, ISIS 863497, ISIS 863498, ISIS 863499, ISIS 863502, ISIS 863506, ISIS 863507, ISIS 863509, ISIS 863510, ISIS 863511, ISIS 863512, ISIS 863514, ISIS 863516, ISIS 863517, ISIS 863518, ISIS 863520, ISIS 863522, ISIS 863524, ISIS 863525, ISIS 863526, ISIS 863527, ISIS 863531, ISIS 863533, ISIS 863536, ISIS 863537, ISIS 863538, ISIS 863539, ISIS 863541, ISIS 863545, ISIS 863547, ISIS 863548, ISIS 863549, ISIS 863550, ISIS 863552, và ISIS 863553 được coi là có thể dung nạp trong nghiên cứu này và được chọn để đánh giá thêm.

Ví dụ 4: Tác dụng của sự ức chế đối nghĩa của PCSK9 ở mô hình chuột chuyển gen

Phát triển mô hình chuột chuyển gen ở UCI bằng cách sử dụng cấu trúc hệ gen *PCSK9 của người*, mà được chứa trong fosmid ABC7-611722G24 và được giới hạn bằng Nhe1 để sản xuất mảnh ADN chứa toàn bộ trình tự hệ gen cũng như là 8 Kb của trình tự không tách dòng 5' và 0,4 Kb của trình tự không tách dòng 3'. Chuột chuyển gen PCSK9 được tạo ra bằng cách cài xen ngẫu nhiên thông qua tiêm nhân nhỏ. Con cháu biểu hiện ARN thông tin mã hóa PCSK9 của người trong gan và tiết ra protein huyết tương PCSK9 của người.

Tính hiệu quả của oligonucleotit ISIS tiếp hợp 3'-THA được đánh giá trong mô hình này (được đề cập đến trong bản mô tả này dưới dạng chuột Tg). Các oligonucleotit ISIS được thử nghiệm được thể hiện trong Bảng dưới đây. 'ISIS NO Ban Dầu' chỉ oligonucleotit ISIS mà được mô tả trong các nghiên cứu ở trên và mà được tiếp hợp với 3'-THA và được thử nghiệm trong nghiên cứu này.

Bảng 24

Các oligonucleotit ISIS được thử nghiệm ở chuột Tg

ISIS NO	Trình tự	ISIS NO ban đầu	SEQ ID NO.
863413	GAGGTATCCCCGGCGG	466847	1096
863419	GTCTAGGAGATACACC	848323	1419
863424	CATTTTAAAGCTCAGC	848539	1297
863425	GACAAGTCGGAACCAT	848542	1528
863427	TTGAATGGTGAAATGC	848567	1145
863433	GGACATCGGCACATTG	848583	1223
863434	ACGGACATCGGCACAT	848584	377
863436	AGCTCAATAAAAGTCA	848593	763
863437	CGGAACAAGAGCTCAA	848596	994
863438	ACGGAACAAGAGCTCA	848597	1071
863439	CACGGAACAAGAGCTC	848598	1147
863441	GATGAGGGCCATCAGC	848618	1302
863444	CAGAAAGCTAAGCCTC	848630	1149
863445	CTAGATGCCATCCAGA	848632	455
863448	TCCTAGGTGATGGCTC	848649	1380
863452	GCGAATGTGTACCCTG	848670	691
863472	GGAAAAAGTTCCATGC	848736	926
863473	GTGATAACGGAAAAAG	848740	1233
863474	TGCCTTAGAAGCATCT	848748	619
863475	AAAGATAAATGTCTGC	848756	388
863477	GGCAACAGAGAGGACA	848761	1542
863479	AGCAAAACAGGTCTAG	848770	1158
863480	TTCAAGTTACAAAAGC	848771	1235
863481	CCCAGAATAAATATCT	848772	389
863482	TGCTACAAAACCCAGA	848774	1312

863483	CCAAATCGGAACCCAC	848790	1240
863484	CGAGAATACCTCCGCC	848795	549
863485	GCTGAGTAAGGACTTG	848811	550
863486	AGAAAGTCAAAGGCTC	848814	781
863489	TACATTTCAGACGGTG	848832	939
863490	AATAATCTCATGTCAG	848833	1016
863491	AGGCAGTAATGGGCAA	848838	1243
863493	TCATGAATCAAGTCCA	848844	629
863494	CAAATTATAGCAGCCA	848849	1017
863495	AACAAATTATAGCAGC	848850	1092
863496	TCCAACACTGAGGACC	848854	1244
863497	CTACAAATGCAGGCAG	848875	554
863498	CTCGACAACAGGTTTT	848890	478
863499	ACCAAATGCGGACCAA	848898	1094
863502	GCAATTCGGTTTGTCC	848971	563
863506	GGAAAGGAACAGGCTC	849013	410
863507	CTCCACTGAAGAGGTC	849016	1411
863509	GACAATGAAGAGGAGA	849021	721
863510	GTTAAGAGTGCAGGGT	849030	1258
863511	ACAGAGAAATGCATGC	849036	645
863512	GTTATTATTGAATGGT	849040	955
863514	GTTAATAATGCCCCCG	849048	1413
863516	ACAACTGGATACATTG	849071	881
863517	CAATAGGCATCTACCA	849084	648
863518	ACTCATCAATAGGCAT	849085	725
863520	CCTCAGGTGGAATCAG	849106	1111
863522	GGAGAATAACAGTGAT	849123	1188
863524	ATAGACAAGGAAAGGG	849135	885
863525	GTCTAGAAAAAGTCCT	849162	504
863526	AGGAAAGTCTCAGGGC	849169	1043
863527	CTGTAGGAAAGTCTCA	849171	1195
863531	ACAGCTGCTAGTTATT	849189	426
863533	TGCTACTGTCAACAGT	849205	427
863536	GGAAGATATTAGCAAT	849227	585
863537	GCGGATTTCAGACTTG	849233	1047
863538	CAACATCAAATTCTGC	849236	353
863539	GAAGACGGAGTAAGGC	849239	1352
863541	TTCTAAGTGCCACGGG	849267	1203
863545	CTATCCTGTAGCATCA	849305	1516
863547	GGAGAAGTAAGGTCAC	849331	1213
863548	AGGAGAAGTAAGGTCA	849332	367
863549	ATTTTAAAGCAACGGG	849345	1061
863550	CCTACATGCCAGCCTG	849354	523
863552	TCTGAACATGGTAGGG	849358	831
863553	GTAAGATGGAAAGAGA	849359	908

Điều trị

Duy trì chuột chuyển gen PCSK9 trong chu kỳ 12 giờ sáng/tối và cho ăn tùy thích thức ăn cho chuột Purina bình thường. Để cho các động vật thích nghi trong ít nhất là 7 ngày trong khu vực nghiên cứu trước khi bắt đầu thí nghiệm. Điều chế oligonucleotit đối

nghĩa (ASO) trong nước muối được đệm (PBS) và tiệt trùng bằng cách lọc qua bộ lọc 0,2 micromet. Pha loãng oligonucleotit trong PBS 0,9% để tiêm.

Chuột chuyển gen *PCSK9* tiếp nhận sự tiêm dưới da của oligonucleotit ISIS ở liều lượng 2,5 mg/kg hai lần mỗi tuần trong thời gian 2 tuần. Hai nhóm chuột tiếp nhận sự tiêm dưới da của PBS trong thời gian 2 tuần. Nhóm được tiêm bằng nước muối đóng vai trò làm nhóm đối chứng mà nhóm được điều trị bằng oligonucleotit được so sánh với.

Chất đánh dấu hóa học trong huyết tương

Để đánh giá tác dụng của oligonucleotit ISIS lên chức năng gan và thận của các chuột nhắt này, đo hàm lượng trong huyết tương của transaminaza (ALT và AST), cholesterol (CHOL), HDL cholesterol (HDL), LDL cholesterol (LDL), và triglyxerit (TRIG) vào ngày 12 bằng cách sử dụng máy phân tích hóa học lâm sàng tự động (Hitachi Olympus AU400e, Melville, NY). Kết quả được thể hiện trong Bảng dưới đây. Oligonucleotit ISIS mà gây ra sự thay đổi ở hàm lượng của bất kỳ chất chỉ thị chức năng gan hoặc thận nào ngoài khoảng giá trị mong đợi đối với oligonucleotit đối nghĩa được loại trừ trong các nghiên cứu tiếp theo.

Bảng 25

Chất đánh dấu hóa học trong huyết tương trong huyết tương chuột Tg

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

863473	23	67	152	105	38	130
863474	21	115	118	78	32	45
863475	23	87	179	112	62	92
863477	67	142	222	137	73	69
863479	29	60	142	96	32	90
863480	19	52	122	88	25	53
863481	28	50	223	132	70	115
863482	20	43	168	105	46	129
863483	19	34	174	110	47	139
863484	25	71	64	38	21	66
863485	19	71	170	113	42	110
863486	18	40	117	78	28	121
863489	38	68	90	66	18	89
863490	19	41	99	71	19	113
863491	20	40	148	99	35	146
863493	18	74	107	73	26	59
863494	19	41	149	106	32	104
863495	17	34	136	95	32	116
863496	545	275	136	97	31	29
863497	36	49	121	84	28	53
863498	23	44	181	122	42	98
863499	21	51	128	102	18	58
863502	34	144	116	84	22	86
863506	30	44	188	119	51	108
863507	19	46	108	78	18	100
863509	23	63	121	80	28	115
863510	40	71	149	111	28	51
863511	31	61	101	70	23	83
863512	21	52	83	59	14	103
863514	22	65	99	69	23	64
863516	18	52	117	73	33	122
863517	25	98	113	74	27	125
863518	35	116	96	65	23	70
863520	21	102	107	68	31	76
863522	31	55	89	56	24	77
863524	49	61	154	104	43	94
863525	20	58	208	116	66	155
863526	32	82	159	114	37	59
863527	25	112	98	66	23	101
863531	835	454	268	149	67	84
863533	0	109	276	152	80	98
863536	22	68	120	75	28	181
863537	29	102	134	97	27	52
863538	16	42	126	76	39	89
863539	22	53	100	65	25	64
863541	19	41	98	66	23	115
863545	28	53	109	73	25	114
863547	22	41	119	80	30	71
863548	550	433	188	125	33	60
863549	17	36	109	70	33	72
863550	32	62	158	98	43	77
863552	18	55	113	71	33	79
863553	18	43	103	62	30	86

Ví dụ 5: Khả năng dung nạp của oligonucleotit ISIS hướng đích PCSK9 của người ở chuột CD1

Oligonucleotit ISIS được chọn từ các nghiên cứu ở trên được tiếp hợp với mũ đầu 5'-trishexylamino-(THA)-C6GalNAC3 (được gọi tắt là 5'-THA). Chuột CD1® (Charles River, MA) là mô hình chuột đa mục đích, thường được sử dụng để thử nghiệm độ an toàn và tính hiệu quả. Các chuột được điều trị bằng oligonucleotit đối nghĩa ISIS, được chọn từ các nghiên cứu được mô tả ở trên và được tiếp hợp với 5'-THA, và được đánh giá về sự thay đổi ở hàm lượng của các chất đánh dấu hóa học trong huyết tương khác nhau.

Nghiên cứu 1

Điều trị

Tiêm nhóm của các chuột CD1 đực dưới da một lần một tuần trong 6 tuần bằng 15 mg/kg oligonucleotit ISIS. Tiêm một nhóm của các chuột CD1 đực dưới da một lần một tuần trong 6 tuần bằng PBS. Giết chết êm ái các chuột 48 giờ sau liều cuối cùng, và thu lấy cơ quan và huyết tương để phân tích thêm.

Các oligonucleotit ISIS được thử nghiệm được thể hiện trong Bảng dưới đây. 'ISIS NO. ban đầu không tiếp hợp' được sử dụng trong bản mô tả để chỉ oligonucleotit ISIS được mô tả trong các nghiên cứu in vitro ở trên với cùng trình tự. 'ISIS NO. đối ứng 3'-THA' được sử dụng trong bản mô tả để chỉ oligonucleotit tiếp hợp 3'THA với cùng trình tự và được đánh giá trong nghiên cứu chuột chuyển gen ở trên.

Bảng 26

Các oligonucleotit ISIS được thử nghiệm trong nghiên cứu khả năng dung nạp của chuột CD1

ISIS NO.	ISIS NO. ban đầu không tiếp hợp	ISIS NO đối ứng 3'-THA	Trình tự	SEQ ID NO.
863576	848583	863433	GGACATCGGCACATTG	1223
863633	848833	863490	AATAATCTCATGTCAG	1016
863655	849040	863512	GTTATTATTGAATGGT	955
863670	849171	863527	CTGTAGGAAAGTCTCA	1195
863681	849236	863538	CAACATCAAATTCTGC	353

Chất đánh dấu hóa học trong huyết tương

Để đánh giá tác dụng của oligonucleotit ISIS lên chức năng gan và thận, đo hàm lượng trong huyết tương của transaminaza, bilirubin, creatinin, và BUN bằng cách sử dụng

máy phân tích hóa học lâm sàng tự động (Hitachi Olympus AU400e, Melville, NY). Kết quả được thể hiện trong Bảng dưới đây. Việc điều trị bằng oligonucleotit ISIS không gây ra bất kỳ sự thay đổi nào ở hàm lượng của bất kỳ chất chỉ thị chức năng gan hoặc thận nào ngoài khoảng giá trị mong đợi đối với oligonucleotit đối nghĩa.

Bảng 27

Chất đánh dấu hóa học trong huyết tương trong huyết tương chuột CD1 vào ngày 45

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

Thử nghiệm huyết học

Phân tích máu thu được từ tất cả các nhóm chuột về số lượng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, bạch cầu trung tính, tế bào lympho, và bạch cầu đơn nhân, cũng như là hàm lượng hemoglobin, HCT và MCV. Kết quả được thể hiện trong Bảng dưới đây. Việc điều trị bằng oligonucleotit ISIS không gây ra bất kỳ sự thay đổi nào ở hàm lượng của bất kỳ chất chỉ thị huyết học này ngoài khoảng giá trị mong đợi đối với oligonucleotit đối nghĩa.

Bảng 28

Số lượng tế bào máu ở chuột CD1 vào ngày 45

	Hồng cầu ($x 10^6/\mu L$)	Tiểu cầu ($x 10^3/\mu L$)	Bạch cầu ($x 10^3/\mu L$)	Bạch cầu trung tính ($x 10^3/\mu L$)	Tế bào lympho ($x 10^3/\mu L$)	Bạch cầu đơn nhân ($x 10^3/\mu L$)
PBS	9,0	1288	11,3	12,6	9128	515
863576	8,3	1251	9,4	18,8	6643	316
863633	9,4	1338	10,1	13,5	8009	698
863655	8,9	1320	8,0	10,0	5919	473
863670	9,7	1335	8,3	21,3	6514	402
863681	9,5	1329	7,6	11,0	6376	310

Bảng 29

Chất chỉ thị huyết học ở chuột CD1 vào ngày 45

	Hemoglobin (g/dL)	HCT (%)	MCV (fL)
PBS	14,0	43	48
863576	12,9	40	48

863633	14,6	45	49
863655	14,1	44	50
863670	14,7	44	46
863681	14,6	45	47

Đo khối lượng cơ thể và cơ quan

Để đánh giá tác dụng của oligonucleotit ISIS lên sức khỏe nói chung của các động vật, đo khối lượng cơ thể và khối lượng cơ quan. Đo khối lượng cơ thể trong mọi tuần và thể hiện trong Bảng dưới đây. Đo khối lượng cơ quan và cũng thể hiện dữ liệu trong Bảng dưới đây. Kết quả chỉ ra rằng tác dụng của việc điều trị bằng oligonucleotit đối nghĩa lên khối lượng cơ thể và khối lượng cơ quan nằm trong khoảng giá trị mong đợi đối với oligonucleotit đối nghĩa.

Bảng 30

Khối lượng cơ thể (g) ở chuột CD1

	Đường cơ sở (ngày 1)	Tuần 1 (ngày 8)	Tuần 2 (ngày 15)	Tuần 3 (ngày 22)	Tuần 4 (ngày 29)	Tuần 5 (ngày 36)	Tuần 6 (ngày 43)
PBS	46	48	49	48	50	49	49
863576	29	33	35	36	38	38	39
863633	27	32	33	34	36	37	39
863655	28	33	33	35	37	38	39
863670	27	31	32	33	36	36	38
863681	28	33	33	35	37	38	40

Bảng 31

Khối lượng cơ quan (g) ở chuột CD1

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

Nghiên cứu 2

Điều trị

Tiêm nhóm của các chuột CD1 đực dưới da một lần một tuần trong 6 tuần bằng 15 mg/kg oligonucleotit ISIS. Tiêm một nhóm của các chuột CD1 đực dưới da một lần một

tuần trong 6 tuần bằng PBS. Giết chết êm ái các chuột 48 giờ sau liều cuối cùng, và thu lấy cơ quan và huyết tương để phân tích thêm.

Các oligonucleotit ISIS được thử nghiệm được thể hiện trong Bảng dưới đây. 'ISIS NO. ban đầu không tiếp hợp' được sử dụng trong bản mô tả để chỉ oligonucleotit ISIS được mô tả trong các nghiên cứu in vitro ở trên với cùng trình tự. 'ISIS NO. đối ứng 3'-THA' được sử dụng trong bản mô tả để chỉ oligonucleotit tiếp hợp 3'THA với cùng trình tự và được mô tả trong nghiên cứu chuột chuyển gen ở trên.

Bảng 32

Các oligonucleotit ISIS được thử nghiệm trong nghiên cứu khả năng dung nạp của chuột CD1

ISIS NO.	ISIS NO. ban đầu không tiếp hợp	ISIS NO đối ứng 3'-THA	Trình tự	SEQ ID NO.
863568	848542	863425	GACAAGTCGGAACCAT	1528
863581	848597	863438	ACGGAACAAGAGCTCA	1071
863582	848598	863439	CACGGAACAAGAGCTC	1147
863587	848630	863444	CAGAAAGCTAAGCCTC	1149

Chất đánh dấu hóa học trong huyết tương

Để đánh giá tác dụng của oligonucleotit ISIS lên chức năng gan và thận, đo hàm lượng trong huyết tương của transaminaza, bilirubin, creatinin, và BUN bằng cách sử dụng máy phân tích hóa học lâm sàng tự động (Hitachi Olympus AU400e, Melville, NY).

Kết quả được thể hiện trong Bảng dưới đây. Việc điều trị bằng oligonucleotit ISIS không gây ra bất kỳ sự thay đổi nào ở hàm lượng của bất kỳ chất chỉ thị chức năng gan hoặc thận nào ngoài khoảng giá trị mong đợi đối với oligonucleotit đối nghĩa.

Bảng 33

Chất đánh dấu hóa học trong huyết tương trong huyết tương chuột CD1 vào ngày 45

	ALT (IU/L)	AST (IU/L)	ALB (g/dL)	BUN (mg/dL)	CRE (mg/dL)	TBIL (mg/dL)
PBS	25	51	2,6	25,8	0,10	0,12
ISIS 863568	72	67	2,6	20,4	0,10	0,14
ISIS 863581	74	77	2,7	25,0	0,10	0,14
ISIS 863582	71	89	2,8	24,4	0,11	0,13
ISIS 863587	60	60	2,5	24,6	0,11	0,10

Thử nghiệm huyết học

Phân tích máu thu được từ tất cả các nhóm chuột về số lượng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, bạch cầu trung tính, tế bào lympho, và bạch cầu đơn nhân, cũng như là hàm lượng hemoglobin, HCT và MCV. Kết quả được thể hiện trong Bảng dưới đây. Việc điều trị bằng oligonucleotit ISIS không gây ra bất kỳ sự thay đổi nào ở hàm lượng của bất kỳ chất chỉ thị huyết học này ngoài khoảng giá trị mong đợi đối với oligonucleotit đối nghĩa.

Bảng 34

Số lượng tế bào máu ở chuột CD1 vào ngày 45

	Hồng cầu (x 10^6/μL)	Tiểu cầu (x 10^3/μL)	Bạch cầu (x 10^3/μL)	Bạch cầu trung tính (x 10^3/μL)	Tế bào lympho (x 10^3/μL)	Bạch cầu đơn nhân (x 10^3/μL)
PBS	9,6	853	3,9	12	3174	129
863568	10,3	859	7,8	15	6060	347
863581	9,4	812	8,0	17	6162	359
863582	9,1	868	10,5	21	6671	713
863587	9,6	903	9,8	10	8233	344

Bảng 35

Chất chỉ thị huyết học ở chuột CD1 vào ngày 45

	Hemoglobin (g/dL)	HCT (%)	MCV (fL)
PBS	14,5	44	46
863568	16,2	47	46
863581	14,5	43	46
863582	13,5	41	45
863587	15,0	45	47

Đo khối lượng cơ thể và cơ quan

Để đánh giá tác dụng của oligonucleotit ISIS lên sức khỏe nói chung của các động vật, đo khối lượng cơ thể và khối lượng cơ quan. Đo khối lượng cơ thể trong mọi tuần và thể hiện trong Bảng dưới đây. Đo khối lượng cơ quan và cũng thể hiện dữ liệu trong Bảng dưới đây. Kết quả chỉ ra rằng tác dụng của việc điều trị bằng oligonucleotit đối nghĩa lên khối lượng cơ thể và khối lượng cơ quan nằm trong khoảng giá trị mong đợi đối với oligonucleotit đối nghĩa.

Bảng 36

Khối lượng cơ thể (g) ở chuột CD1

	Đường cơ sở (ngày 1)	Tuần 1 (ngày 9)	Tuần 2 (ngày 16)	Tuần 3 (ngày 23)	Tuần 4 (ngày 30)	Tuần 5 (ngày 37)	Tuần 6 (ngày 43)
PBS	30	33	36	36	37	39	39
863568	29	32	34	34	36	39	38
863581	29	33	35	36	36	39	39
863582	31	34	36	36	37	40	41
863587	30	35	37	37	39	41	43

Bảng 37

Khối lượng cơ quan (g) ở chuột CD1

	Gan	Lách	Thận
PBS	2,06	0,11	0,59
863568	2,46	0,10	0,54
863581	2,23	0,13	0,56
863582	2,52	0,16	0,63
863587	2,94	0,16	0,64

Nghiên cứu 3

Điều trị

Tiêm nhóm của các chuột CD1 đực dưới da một lần một tuần trong 6 tuần bằng 5 mg/kg hoặc 15 mg/kg oligonucleotit ISIS. Tiêm một nhóm của các chuột CD1 đực dưới da một lần một tuần trong 6 tuần bằng PBS. Giết chết êm ái các chuột 48 giờ sau liều cuối cùng, và thu lấy cơ quan và huyết tương để phân tích thêm.

Các oligonucleotit ISIS được thử nghiệm được thể hiện trong Bảng dưới đây. 'ISIS NO. ban đầu không tiếp hợp' được sử dụng trong bản mô tả để chỉ oligonucleotit ISIS được mô tả trong các nghiên cứu in vitro ở trên với cùng trình tự. 'ISIS NO. đối ứng 3'-THA' được sử dụng trong bản mô tả để chỉ oligonucleotit tiếp hợp 3'THA với cùng trình tự và được mô tả trong nghiên cứu chuột chuyển gen ở trên.

Bảng 38

Các oligonucleotit ISIS được thử nghiệm trong nghiên cứu khả năng dung nạp của chuột CD1

ISIS NO.	ISIS NO. ban đầu không tiếp hợp	ISIS NO đối ứng 3'-THA	Trình tự	SEQ ID NO.
845219	466847	863413	GAGGTATCCCCGGCGG	1096
863577	848584	863434	ACGGACATCGGCACAT	377
863579	848593	863436	AGCTCAATAAAAGTCA	763

863637	848849	863494	CAAATTATAGCAGCCA	1017
863682	849239	863539	GAAGACGGAGTAAGGC	1352

Chất đánh dấu hóa học trong huyết tương

Để đánh giá tác dụng của oligonucleotit ISIS lên chức năng gan và thận, đo hàm lượng trong huyết tương của transaminaza, bilirubin, creatinin, và BUN bằng cách sử dụng máy phân tích hóa học lâm sàng tự động (Hitachi Olympus AU400e, Melville, NY).

Kết quả được thể hiện trong Bảng dưới đây. Oligonucleotit ISIS mà gây ra sự thay đổi ở hàm lượng của bất kỳ chất chỉ thị chức năng gan hoặc thận nào ngoài khoảng giá trị mong đợi đối với oligonucleotit đối nghĩa được loại trừ trong các nghiên cứu tiếp theo.

Bảng 39

Chất đánh dấu hóa học trong huyết tương trong huyết tương chuột CD1 vào ngày 45

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

Thử nghiệm huyết học

Phân tích máu thu được từ tất cả các nhóm chuột về số lượng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, bạch cầu trung tính, tế bào lympho, và bạch cầu đơn nhân, cũng như là hàm lượng hemoglobin, HCT và MCV. Kết quả được thể hiện trong Bảng dưới đây. Oligonucleotit ISIS mà gây ra sự thay đổi ở hàm lượng của bất kỳ chất chỉ thị huyết học nào ngoài khoảng giá trị mong đợi đối với oligonucleotit đối nghĩa được loại trừ trong các nghiên cứu tiếp theo.

Bảng 40

Số lượng tế bào máu ở chuột CD1 vào ngày 45

	Liều lượng (mg/kg)	Hồng cầu (x 10^6/μL)	Tiểu cầu (x 10^3/μL)	Bạch cầu (x 10^3/μL)	Bạch cầu trung tính (x 10^3/μL)	Tế bào lympho (x 10^3/μL)	Bạch cầu đơn nhân (x 10^3/μL)
PBS	-	9,4	1218	8,8	13	7078	367
845219	5	9,4	1349	7,2	13	5749	444
	15	9,3	1263	7,2	13	5664	511
863577	5	9,2	1401	8,0	17	5851	650
	15	8,2	1299	10,0	10	7718	1034
863579	5	10,0	1252	9,0	16	6876	587
	15	9,6	1256	8,2	11	6645	415
863637	5	9,0	956	5,7	14	4266	448
	15	9,3	843	6,8	13	5044	696
863682	5	9,4	1040	5,9	13	4581	447
	15	9,0	800	8,3	8	6757	694

Bảng 41

Chất chỉ thị huyết học ở chuột CD1 vào ngày 45

	Liều lượng (mg/kg)	Hemoglobin (g/dL)	HCT (%)	MCV (fL)
PBS	-	14,1	45	48
845219	5	14,2	45	49
	15	13,8	43	46
863577	5	13,9	45	49
	15	12,2	39	48
863579	5	14,9	47	48
	15	15,3	48	50
863637	5	13,5	42	47
	15	13,8	43	47
863682	5	14,5	45	48
	15	13,6	43	48

Đo khối lượng cơ thể và cơ quan

Để đánh giá tác dụng của oligonucleotit ISIS lên sức khỏe nói chung của các động vật, đo khối lượng cơ thể và khối lượng cơ quan. Đo khối lượng cơ thể trong mọi tuần và thể hiện trong Bảng dưới đây. Đo khối lượng cơ quan và cũng thể hiện dữ liệu trong Bảng dưới đây. Kết quả chỉ ra rằng tác dụng của việc điều trị bằng oligonucleotit đối nghĩa lên khối lượng cơ thể và khối lượng cơ quan nằm trong khoảng giá trị mong đợi đối với oligonucleotit đối nghĩa.

Bảng 42

Khối lượng cơ thể (g) ở chuột CD1

	Liều lượng (mg/kg)	Đường cơ sở (ngày 1)	Tuần 1 (ngày 8)	Tuần 2 (ngày 15)	Tuần 3 (ngày 22)	Tuần 4 (ngày 29)	Tuần 5 (ngày 36)	Tuần 6 (ngày 42)
PBS	-	27	30	32	32	33	35	35
845219	5	28	33	34	35	37	40	39
	15	29	33	34	35	36	38	38
863577	5	26	31	32	33	34	37	35
	15	27	31	31	32	34	36	35
863579	5	28	32	33	32	36	38	36
	15	27	32	33	32	36	38	37
863637	5	28	33	34	35	36	37	38
	15	27	32	34	34	36	38	38
863682	5	26	32	33	32	35	37	36
	15	27	31	32	33	34	36	36

Bảng 43

Khối lượng cơ quan (g) ở chuột CD1

	Liều lượng (mg/kg)	Gan	Lách	Thận
PBS	-	1,84	0,08	0,50
845219	5	2,42	0,13	0,54
	15	2,41	0,15	0,54
863577	5	2,47	0,11	0,58
	15	2,62	0,15	0,59
863579	5	2,53	0,13	0,57
	15	2,82	0,12	0,54
863637	5	2,38	0,17	0,52
	15	2,67	0,22	0,58
863682	5	1,79	0,11	0,54
	15	2,13	0,21	0,53

Ví dụ 6: Khả năng dung nạp của oligonucleotit ISIS hướng đích PCSK9 của người ở chuột cống Sprague-Dawley

Chuột cống Sprague-Dawley là mô hình đa mục đích sử dụng để đánh giá độ an toàn và tính hiệu quả. Các chuột cống được điều trị bằng oligonucleotit đối nghĩa ISIS từ các nghiên cứu được mô tả trong các Ví dụ ở trên và được đánh giá về sự thay đổi ở hàm lượng của các chất đánh dấu hóa học trong huyết tương khác nhau.

Điều trị

Duy trì chuột cống Sprague-Dawley đực trong chu kỳ 12 giờ sáng/tối và cho ăn tùy thích bằng thức ăn chuột cống bình thường Purina, khẩu phần 5001. Tiêm mỗi nhóm gồm 4

chuột cống Sprague-Dawley dưới da một lần một tuần trong 6 tuần bằng 15 mg/kg oligonucleotit ISIS. Bốn mươi tám giờ sau liều cuối cùng, giết chết êm ái các chuột cống và thu lấy cơ quan và huyết tương để phân tích thêm.

Chức năng gan

Để đánh giá tác dụng của oligonucleotit ISIS lên chức năng gan, đo hàm lượng trong huyết tương của transaminaza bằng cách sử dụng máy phân tích hóa học lâm sàng tự động (Hitachi Olympus AU400e, Melville, NY). Đo hàm lượng trong huyết tương của ALT (alanin transaminaza) và AST (aspartat transaminaza) và kết quả thể hiện trong Bảng dưới đây được biểu diễn theo IU/L. Cũng đo hàm lượng trong huyết tương của bilirubin (TBIL), BUN, albumin (ALB), và creatinin (CRE) bằng cách sử dụng cùng máy phân tích hóa học lâm sàng và kết quả cũng được thể hiện trong Bảng dưới đây expressed được biểu diễn theo mg/dL. Cũng đo hàm lượng trong huyết tương của albumin bằng cách sử dụng cùng máy phân tích hóa học lâm sàng và kết quả cũng được thể hiện trong Bảng dưới đây được biểu diễn theo g/dL.

Bảng 44

Chất chỉ thị chức năng gan ở chuột cống Sprague-Dawley

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

Chức năng thận

Để đánh giá tác dụng của oligonucleotit ISIS lên chức năng thận, đo hàm lượng trong nước tiểu của creatinin máu và protein tổng số bằng cách sử dụng máy phân tích hóa học lâm sàng tự động (Hitachi Olympus AU400e, Melville, NY). Kết quả được thể hiện trong Bảng dưới đây, biểu diễn theo mg/dL. Oligonucleotit ISIS mà gây ra sự thay đổi ở

hàm lượng của bất kỳ chất chỉ thị chức năng thận nào ngoài khoảng giá trị mong đợi đối với oligonucleotit đối nghĩa được loại trừ trong các nghiên cứu tiếp theo. 'N/A' chỉ ra rằng không có dữ liệu đối với nhóm đó.

Bảng 45

Chất chỉ thị chức năng thận (mg/dL) ở chuột cống Sprague-Dawley

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

Khối lượng cơ thể và khối lượng cơ quan

Để đánh giá tác dụng của oligonucleotit ISIS lên sức khỏe nói chung của các động vật, đo khối lượng cơ thể và khối lượng cơ quan. Đo khối lượng cơ thể trong mọi tuần và thể hiện trong Bảng dưới đây. Đo khối lượng cơ quan và cũng thể hiện dữ liệu trong Bảng dưới đây. Kết quả chỉ ra rằng tác dụng của việc điều trị bằng oligonucleotit đối nghĩa lên khối lượng cơ thể và khối lượng cơ quan nằm trong khoảng giá trị mong đợi đối với oligonucleotit đối nghĩa.

Bảng 46

Khối lượng cơ thể (g)

	Đường cơ sở (ngày 1)	Tuần 1 (ngày 8)	Tuần 2 (ngày 15)	Tuần 3 (ngày 22)	Tuần 4 (ngày 29)	Tuần 5 (ngày 36)	Tuần 6 (ngày 43)
PBS	201	267	344	389	433	451	470
863568	200	265	334	371	404	419	435
863576	272	327	361	389	417	424	435
863579	264	313	357	379	407	420	430
863581	195	258	329	361	397	411	430
863582	204	273	350	387	423	440	458
863587	205	273	353	398	439	459	474
863633	271	319	361	377	401	406	417

863655	195	256	330	366	406	417	435
863670	189	249	319	351	384	394	406
863681	275	312	364	386	415	426	435

Bảng 47

Khối lượng cơ quan (g)

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

Ví dụ 7: Tác dụng của sự ức chế đối nghĩa của PCSK9 ở mô hình chuột chuyển gen

Mô hình chuột chuyển gen phát triển ở UCI và chưa bao giờ được mô tả trong tài liệu. Cấu trúc hệ gen PCSK9 của người chứa trong fosmid ABC7-611722G24 được giới hạn bằng Nhe1 để sản xuất mảnh ADN chứa toàn bộ trình tự hệ gen cũng như là 8 Kb của trình tự không tách dòng 5' và 0,4 Kb của trình tự không tách dòng 3'. Chuột chuyển gen PCSK9 được tạo ra bằng cách cài xen ngẫu nhiên thông qua tiêm nhân nhỏ. Con cháu biểu hiện ARN thông tin mã hóa PCSK9 của người trong gan và tiết ra protein huyết tương PCSK9 của người.

Điều trị

Duy trì chuột chuyển gen trong chu kỳ 12 giờ sáng/tối và cho ăn tùy thích thức ăn cho chuột Purina bình thường. Để cho các động vật thích nghi trong ít nhất là 7 ngày trong khu vực nghiên cứu trước khi bắt đầu thí nghiệm. Điều chế oligonucleotit đối nghĩa (ASO) trong nước muối được đệm (PBS) và tiệt trùng bằng cách lọc qua bộ lọc 0,2 micromet. Pha loãng oligonucleotit trong PBS 0,9% để tiêm.

Các chuột Tg được chi thành 27 nhóm với 3 chuột trong mỗi nhóm. Nhóm tiếp nhận sự tiêm dưới da của oligonucleotit ISIS ở liều lượng 0,25 mg/kg, 1,00 mg/kg, hoặc 5,00 mg/kg một lần mỗi tuần trong thời gian 4 tuần. Một nhóm gồm 4 chuột tiếp nhận sự tiêm dưới da của PBS một lần mỗi tuần trong thời gian 4 tuần. Nhóm được tiêm bằng nước muối

đóng vai trò làm nhóm đối chứng mà nhóm được điều trị bằng oligonucleotit được so sánh với.

Phân tích ARN

Vào ngày 26, chiết ARN từ gan để phân tích PCR thời gian thực để đo sự biểu hiện mARN của PCSK9. Kết quả thể hiện dưới dạng phần trăm thay đổi của mARN, tương quan với đối chứng PBS, chuẩn hóa với RIBOGREEN®. Như thể hiện trong Bảng dưới đây, việc điều trị bằng oligonucleotit đối nghĩa ISIS dẫn đến sự giảm đi đáng kể của ARN thông tin mã hóa PCSK9 so với đối chứng PBS.

Bảng 48

Phần trăm ức chế của ARN thông tin mã hóa PCSK9 ở gan chuột chuyển gen tương quan với đối chứng PBS

	Liều lượng hàng tuần (mg/kg)	Tỷ lệ ức chế (%)	ED_{50}
863568	0,25	26	0,5
	1	76	
	5	95	
863579	0,25	9	1,4
	1	41	
	5	84	
863581	0,25	12	0,6
	1	73	
	5	80	
863582	0,25	32	0,5
	1	71	
	5	91	
863587	0,25	27	0,5
	1	71	
	5	87	
863633	0,25	60	0,2
	1	96	
	5	99	
863655	0,25	37	0,3
	1	94	
	5	99	
863670	0,25	0	1,0
	1	62	
	5	87	
863681	0,25	25	0,9
	1	45	
	5	94	

Phân tích protein

Đo protein PCSK9 huyết tương bằng bộ kit ELISA đặc hiệu người (R&D Systems). Kết quả thể hiện dưới dạng phần trăm thay đổi của hàm lượng protein, tương quan với đối chứng PBS. Như thể hiện trong Bảng dưới đây, việc điều trị bằng oligonucleotit đối nghĩa ISIS dẫn đến sự giảm đi đáng kể của hàm lượng protein PCSK9 trong huyết tương so với đối chứng PBS.

Bảng 49

Phần trăm ức chế của protein PCSK9 huyết tương ở chuột chuyển gen tương quan với đối chứng PBS

	Liều lượng hàng tuần (mg/kg)	Tỷ lệ ức chế (%)	ED_{50}
863568	0,25	37	0,4
	1	74	
	5	97	
863579	0,25	5	1,5
	1	41	
	5	81	
863581	0,25	31	0,6
	1	59	
	5	91	
863582	0,25	25	0,5
	1	73	
	5	95	
863587	0,25	33	0,4
	1	77	
	5	93	
863633	0,25	50	0,3
	1	97	
	5	99	
863655	0,25	44	0,3
	1	93	
	5	99	
863670	0,25	23	1,6
	1	38	
	5	72	
863681	0,25	28	0,8
	1	54	
	5	89	

Hàm lượng LDL-cholesterol

Đo hàm lượng của LDL-cholesterol trong huyết tương bằng máy phân tích hóa học lâm sàng tự động (Hitachi Olympus AU400e, Melville, NY). Cũng đo hàm lượng của protein thụ thể LDL (LDLr) trong gan. Kết quả thể hiện dưới dạng phần trăm thay đổi của hàm lượng, tương quan với đối chứng PBS. Như thể hiện trong Bảng dưới đây, việc điều trị bằng một vài oligonucleotit đối nghĩa ISIS dẫn đến sự giảm đi đáng kể của hàm lượng của LDL-cholesterol trong huyết tương so với đối chứng PBS. Một cách tương ứng, quan sát thấy rằng việc điều trị bằng oligonucleotit đối nghĩa ISIS dẫn đến sự tăng protein LDLr gan phụ thuộc liều lượng ở các chuột này.

Bảng 50

Sự ức chế của hàm lượng LDL-cholesterol trong huyết tương tương quan với đối chứng PBS

	Liều lượng hàng tuần (mg/kg)	Tỷ lệ ức chế (%)
863568	0,25	7
	1	41
	5	59
863579	0,25	0
	1	15
	5	33
863581	0,25	30
	1	17
	5	41
863582	0,25	23
	1	28
	5	50
863587	0,25	20
	1	38
	5	38
863633	0,25	27
	1	66
	5	71
863655	0,25	29
	1	58
	5	74
863670	0,25	19
	1	0
	5	39
863681	0,25	21
	1	23
	5	35

Bảng 51

Phần trăm tăng lên của LDLr gan ở chuột chuyển gen tương quan với đối chứng PBS

	Liều lượng hàng tuần (mg/kg)	% tăng lên
863568	0,25	3
	1	61
	5	245
863579	0,25	-46
	1	-5
	5	132
863581	0,25	-44
	1	6
	5	73
863582	0,25	-19
	1	93
	5	191
863587	0,25	-6
	1	-10
	5	95
863633	0,25	-22
	1	131
	5	269
863655	0,25	0
	1	129
	5	207
863670	0,25	9
	1	81
	5	78
863681	0,25	123
	1	360
	5	222

Ví dụ 8: Đo độ nhớt của oligonucleotit đối nghĩa hướng đích PCSK9 của người

Đo độ nhớt của các oligonucleotit đối nghĩa chọn lọc từ các nghiên cứu được mô tả ở trên nhằm mục đích sàng lọc ra các oligonucleotit đối nghĩa mà có độ nhớt lớn hơn 40 xentipoa (cP). Các oligonucleotit có độ nhớt lớn hơn 40 cP sẽ có độ nhớt tối ưu nhỏ hơn.

Cân oligonucleotit (32-35 mg) vào lọ thủy tinh, bổ sung 120µL nước và hòa tan oligonucleotit đối nghĩa vào dung dịch bằng cách gia nhiệt lọ ở nhiệt độ 50^0C. Nhỏ bằng pipet một phần (75µL) của mẫu được gia nhiệt từ trước vào nhớt kế nhỏ (Cambridge). Đặt nhiệt độ của nhớt kế nhỏ về 25^0C và đo độ nhớt của mẫu. Nhỏ bằng pipet một phần khác (20µL) của mẫu được gia nhiệt từ trước vào 10 ml nước để đọc UV ở 260 nM ở nhiệt độ

85^0C (thiết bị Cary UV). Kết quả được thể hiện trong Bảng dưới đây, trong đó nồng độ của mỗi oligonucleotit đối nghĩa là 350 mg/mL, và chỉ ra rằng tất cả các dung dịch oligonucleotit đối nghĩa là tối ưu ở độ nhớt của chúng trong điều kiện nêu trên.

Bảng 52

Độ nhớt của oligonucleotit đối nghĩa hướng đích PCSK9 của người

ISIS NO	Độ nhớt (cP)	Nồng độ (mg/mL)
863568	39	325
863576	20	325
863579	19	325
863581	25	300
863582	17	300
863587	14	325
863633	12	325
863655	10	325
863670	21	325
863681	15	325

Ví dụ 9: Tác dụng của oligonucleotit đối nghĩa ISIS hướng đích PCSK9 của người ở khỉ đuôi dài

Điều trị khỉ đuôi dài bằng oligonucleotit đối nghĩa ISIS được chọn từ các nghiên cứu được mô tả trong các Ví dụ ở trên. Đánh giá tính hiệu quả và khả năng dung nạp của oligonucleotit đối nghĩa, cũng như là biên dạng dược động học của chúng trong gan và thận.

Vào lúc thực hiện nghiên cứu này, trình tự hệ gen khỉ đuôi dài không có sẵn trong cơ sở dữ liệu của Trung Tâm Thông Tin Công Nghệ Sinh Học Quốc Gia (National Center for Biotechnology Information - NCBI); do đó, khả năng phản ứng chéo với trình tự gen khỉ đuôi dài không thể xác nhận được. Thay vì vậy, trình tự của oligonucleotit đối nghĩa ISIS sử dụng ở khỉ đuôi dài được so sánh với trình tự khỉ rhesus về độ tương đồng. Mong đợi là oligonucleotit ISIS có độ tương đồng với trình tự khỉ rhesus cũng có thể phản ứng chéo hoàn toàn với trình tự khỉ đuôi dài. Oligonucleotit đối nghĩa người được thử nghiệm có thể phản ứng chéo với trình tự hệ gen rhesus (trình tự bổ sung của Mã Số Truy Cập GENBANK NW_005092960.1 được cắt cụt từ nucleotit 83474000 đến 83501000, được chỉ định trong bản mô tả này dưới dạng SEQ ID NO.1544). Mức độ bổ sung giữa oligonucleotit người và trình tự khỉ rhesus càng lớn, oligonucleotit người càng có khả năng

phản ứng chéo với trình tự khỉ rhesus. Các vị trí bắt đầu và kết thúc của mỗi oligonucleotit đến SEQ ID NO.1544 được thể hiện trong Bảng dưới đây. "Vị trí bắt đầu" chỉ ra nucleotit ở gần đầu 5' nhất mà gapme được hướng đích trong trình tự gen khỉ rhesus.

Bảng 53

Oligonucleotit đối nghĩa bổ sung với trình tự hệ gen PCSK9 rhesus (SEQ ID NO.1544)

ISIS NO	Vị trí bắt đầu đích	Sự bắt cặp sai lệch	Vị trí kết thúc đích	SEQ ID NO.
863568	25252	1	25267	1528
863579	25510	2	25525	763
863581	25520	1	25535	1071
863582	25521	1	25536	1147
863587	25712	2	25727	1149
863633	3911	0	3926	353
863655	10464	1	10479	1195
863670	15306	0	15321	1223
863681	17270	0	17285	955

Điều trị

Trước khi nghiên cứu, các con khỉ được giữ cách ly trong thời gian đó các động vật được quan sát hàng ngày về sức khỏe chung. Các con khỉ 2-4 tuổi và nặng 2-4 kg. Chín nhóm, mỗi nhóm gồm 5 con khỉ đuôi dài đực được phân ngẫu nhiên được tiêm dưới da bằng oligonucleotit ISIS hoặc PBS theo chiều kim đồng hồ giữa bốn vị trí khác nhau trên lưng của các khỉ (tức là trái, phải, trên, và dưới) vào mỗi ngày sử dụng liều lượng; một vị trí cho mỗi liều lượng. Các con khỉ được sử dụng liều lượng hai lần một tuần (các ngày 1, 5, 9, và 14) trong hai tuần đầu, và sau đó là một lần một tuần trong 10 tuần (các ngày 21, 28, 35, 42, 49, 56, 63, 70, 77, và 84) bằng 10 mg/kg oligonucleotit ISIS. Nhóm đối chứng gồm 5 con khỉ đuôi dài được tiêm bằng PBS theo cách tương tự và đóng vai trò làm nhóm đối chứng.

Trong khoảng thời gian nghiên cứu, quan sát các con khỉ hai lần mỗi ngày về dấu hiệu của sự ốm yếu hoặc đau đớn. Động vật bất kỳ trải qua nhiều hơn sự đau hoặc đau đớn thoáng qua hoặc nhẹ do việc điều trị, tổn thương hoặc sự ốm yếu được điều trị bởi nhân viên thú y bằng chất giảm đau hoặc tác nhân làm dịu cơn đau được phê chuẩn sau khi tham vấn Giám Đốc Nghiên Cứu. Động vật bất kỳ có sức khỏe kém hoặc trong tình trạng hấp hối có thể được nhận diện để theo dõi thêm và có thể giết chết êm ái. Việc giết chết êm ái theo

kế hoạch của các động vật được thực hiện vào ngày 86 khoảng 48 giờ sau khi sử dụng liều lượng bằng cách làm lệch khớp cổ trong khi gây mê sâu. Quy trình được mô tả trong Ví dụ này được phê chuẩn bởi Ủy Ban Hướng Dẫn Chăm Sóc Và Sử Dụng Động Vật Thí Nghiệm (Institutional Animal Care and Use Committee - IACUC).

Sự giảm đi đích

Phân tích ARN

Vào ngày 86, chiết ARN từ gan để phân tích PCR thời gian thực để đo sự biểu hiện mARN của PCSK9. Kết quả thể hiện dưới dạng phần trăm thay đổi của mARN, tương quan với đối chứng PBS, chuẩn hóa với RIBOGREEN®. Như thể hiện trong Bảng dưới đây, việc điều trị bằng oligonucleotit đối nghĩa ISIS, ISIS 863633, ISIS 863670, và ISIS 863681, mà không có sự bắt cặp sai lệch với gen rhesus, dẫn đến sự giảm đi đáng kể của ARN thông tin mã hóa PCSK9 so với đối chứng PBS.

Bảng 54

Phần trăm ức chế của ARN thông tin mã hóa PCSK9 ở gan khỉ đuôi dài tương quan với đối chứng PBS

	Tỷ lệ ức chế (%)
863655	46
863633	88
863568	74
863579	35
863582	55
863581	53
863587	36
863670	84
863681	87

Phân tích protein

Lấy khoảng 1 ml máu từ tất cả các động vật có sẵn vào ngày -7 (trước khi điều trị), các Ngày 16, 30, 58, và 86 (khoảng 48 giờ sau khi sử dụng liều lượng lần lượt vào các Ngày 14, 28, 56, và 84) và cho vào ống chứa muối kali của EDTA. Ly tâm các ống này (3000 vòng/phút trong thời gian 10 phút ở nhiệt độ 4^0C) để thu lấy huyết tương. Kết quả được thể hiện trong Bảng dưới đây dưới dạng phần trăm tăng lên hoặc giảm đi so với hàm lượng vào ngày -7 (hàm lượng trước khi điều trị). Như thể hiện trong Bảng dưới đây, việc điều trị bằng oligonucleotit đối nghĩa ISIS, ISIS 863633, ISIS 863670, và ISIS 863681, mà không

có sự bắt cặp sai lệch với gen rhesus, dẫn đến sự giảm đi đáng kể của hàm lượng protein PCSK9.

Cũng phân tích mô gan về hàm lượng của hàm lượng cảm ứng protein thụ thể LDL (LDLr). Kết quả được thể hiện trong Bảng dưới đây. Dữ liệu chứng tỏ rằng việc điều trị bằng ba oligonucleotit đối nghĩa mà tương đồng với trình tự hệ gen khỉ rhesus dẫn đến sự cảm ứng protein LDLr gan sau 12 tuần điều trị.

Bảng 55

Hàm lượng protein trong huyết tương (% hàm lượng trước khi điều trị) ở khỉ đuôi dài

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

Bảng 56

Hàm lượng protein LDLr gan (% đối chứng PBS) ở khỉ đuôi dài

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

Hàm lượng lipit trong huyết tương

Để đánh giá tác dụng của oligonucleotit ISIS lên hàm lượng cholesterol tổng số, LDL-Cholesterol, HDL-cholesterol, và triglyxerit, các con khỉ được bỏ đói qua đêm trước khi lấy máu. Lấy khoảng 1,7mL mẫu máu từ tất cả các nhóm nghiên cứu. Lấy máu trong ống không có chất chống đông tụ để tách huyết thanh. Giữ các ống ở nhiệt độ trong phòng

trong tối thiểu 90 phút và sau đó ly tâm ở tốc độ 3000 vòng/phút trong thời gian 10 phút ở nhiệt độ trong phòng để thu lấy huyết thanh. Đo hàm lượng bằng cách sử dụng máy phân tích hóa học Toshiba 200FR NEO (Toshiba Co., Nhật Bản). Dữ liệu chứng tỏ rằng việc điều trị bằng ba oligonucleotit đối nghĩa tương đồng với trình tự hệ gen khỉ rhesus dẫn đến sự giảm đi đáng kể của cholesterol tổng số và LDL-cholesterol trong huyết tương. Như mong đợi, sự giảm đi của hàm lượng PCSK9 của người không ảnh hưởng đến hàm lượng HDL-cholesterol hoặc triglyxerit trong huyết tương.

Bảng 57

Hàm lượng lipit trong huyết tương (mg/dL) ở khỉ đuôi dài vào ngày 86

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

Nghiên cứu khả năng dung nạp

Các thông số hóa học lâm sàng

Để đánh giá tác dụng của oligonucleotit ISIS lên chức năng gan, khỉ được bỏ đói qua đêm trước khi lấy máu. Lấy khoảng 1,7mL mẫu máu từ tất cả các nhóm nghiên cứu. Lấy máu trong ống không có chất chống đông tụ để tách huyết thanh. Giữ các ống ở nhiệt độ trong phòng trong tối thiểu 90 phút và sau đó ly tâm ở tốc độ 3000 vòng/phút trong thời gian 10 phút ở nhiệt độ trong phòng để thu lấy huyết thanh. Đo hàm lượng của bilirubin tổng số (TBIL), aspartat aminotransferaza (AST), alanin aminotransferaza (ALT), và albumin (ALB) bằng cách sử dụng máy phân tích hóa học Toshiba 200FR NEO (Toshiba Co., Nhật Bản). Kết quả chỉ ra rằng oligonucleotit đối nghĩa không có tác dụng lên chức năng gan ngoài khoảng giá trị mong đợi đối với oligonucleotit đối nghĩa. Cụ thể là, quan sát thấy ISIS 863633 được dung nạp tốt.

Bảng 58

Chất đánh dấu hóa học trong huyết tương ở khỉ đuôi dài vào ngày 86

	ALT (IU/L)	AST (IU/L)	Bilirubin (mg/dL)	ALB (g/dL)
PBS	65	64	0,2	4,1
863655	63	59	0,3	3,5
863633	47	70	0,3	4,0
863568	44	64	0,3	4,1
863579	50	52	0,2	4,1
863582	42	57	0,2	4,2
863581	55	61	0,3	4,2
863587	110	76	0,3	3,9
863670	42	64	0,3	4,1
863681	62	60	0,3	4,1

Chức năng thận

Để đánh giá tác dụng của oligonucleotit ISIS lên chức năng thận, khỉ được bỏ đói qua đêm trước khi lấy máu. Lấy khoảng 1,7mL mẫu máu từ tất cả các nhóm nghiên cứu. Lấy máu trong ống không có chất chống đông tụ để tách huyết thanh. Giữ các ống ở nhiệt độ trong phòng trong tối thiểu 90 phút và sau đó ly tâm ở tốc độ 3000 vòng/phút trong thời gian 10 phút ở nhiệt độ trong phòng để thu lấy huyết thanh. Đo hàm lượng của BUN và creatinin bằng cách sử dụng máy phân tích hóa học Toshiba 200FR NEO (Toshiba Co., Nhật Bản). Kết quả được thể hiện trong Bảng dưới đây, biểu diễn theo mg/dL.

Dữ liệu hóa học huyết tương chỉ ra rằng hầu hết oligonucleotit ISIS không có bất kỳ tác dụng nào lên chức năng thận ngoài khoảng giá trị mong đợi đối với oligonucleotit đối nghĩa. Cụ thể là, quan sát thấy ISIS 863633 được dung nạp tốt.

Bảng 59

Hàm lượng BUN và creatinin trong huyết tương (mg/dL) ở khỉ đuôi dài vào ngày 86

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

Huyết học

Để đánh giá tác dụng bất kỳ của oligonucleotit ISIS ở khỉ đuôi dài lên các thông số huyết học, lấy khoảng 0,5mL máu từ mỗi động vật nghiên cứu có sẵn trong ống chứa K_2-EDTA. Phân tích các mẫu về số lượng tế bào hồng cầu (RBC), số lượng tế bào bạch cầu (WBC), số lượng tế bào bạch cầu riêng lẻ, ví dụ số lượng của bạch cầu đơn nhân, bạch cầu trung tính, tế bào lympho, cũng như là đối với số lượng tiểu cầu, hàm lượng hemoglobin và hematocrit, bằng cách sử dụng máy phân tích huyết học ADVIA120 (Bayer, Mỹ). Dữ liệu được thể hiện trong các Bảng dưới đây.

Dữ liệu chỉ ra oligonucleotit không gây ra bất kỳ sự thay đổi nào ở các thông số huyết học ngoài khoảng giá trị mong đợi đối với oligonucleotit đối nghĩa ở liều lượng này. Cụ thể là, quan sát thấy ISIS 863633 được dung nạp tốt.

Bảng 60

Số lượng tế bào máu ở khỉ đuôi dài vào ngày 86

	Hồng cầu (x 10^6/μL)	Tiểu cầu (x 10^3/μL)	Bạch cầu (x 10^3/μL)	Bạch cầu trung tính (x 10^3/μL)	Tế bào lympho (x 10^3/μL)	Bạch cầu đơn nhân (x 10^3/μL)
PBS	5,5	340	9,0	3,1	5,4	0,3
863655	5,6	361	9,7	3,7	5,4	0,3
863633	5,6	395	11,4	4,5	6,5	0,3
863568	5,8	409	12,1	602	5,4	0,3
863579	5,9	390	8,0	2,2	5,3	0,3
863582	5,6	333	8,9	3,0	5,5	0,3
863581	5,8	382	8,2	2,4	5,3	0,3
863587	6,0	348	8,8	2,3	6,0	0,2
863670	5,4	417	10,7	4,3	5,9	0,3
863681	5,6	408	9,0	3,1	5,5	0,2

Bảng 61

Các thông số huyết học ở khỉ đuôi dài vào ngày 86

	Hemoglobin (g/dL)	HCT (%)
PBS	12,8	45
863655	13,0	43
863633	12,9	43
863568	13,0	44
863579	13,5	46
863582	12,4	43
863581	13,0	44
863587	13,5	46
863670	12,7	43
863681	12,7	43

Nhìn chung, kết quả của nghiên cứu chỉ ra rằng ISIS 863633 là hợp chất có hiệu lực nhất và được dung nạp tốt nhất trong số các hợp chất được thử nghiệm để ức chế PCSK9 và là ứng viên quan trọng cho việc điều trị bệnh tim mạch, cụ thể là để hạ thấp hàm lượng LDL-cholesterol.

Ví dụ 10: Sự ức chế so sánh của oligonucleotit đối nghĩa hướng đích PCSK9 của người trong thử nghiệm đáp ứng liều lượng

Oligonucleotit ban đầu không tiếp hợp của oligonucleotit đối nghĩa được thử nghiệm trong nghiên cứu ở khỉ được so sánh với các hợp chất được thiết kế trước đây. ISIS 848542, ISIS 848593, ISIS 848597, ISIS 848598, ISIS 848630, ISIS 848833, ISIS 849040, ISIS 849171, và ISIS 849236 được thử nghiệm về tính hiệu quả với ISIS 405879 và ISIS 405995, mà được xác định trước đây là một số trong số các hợp chất đối nghĩa hiệu nghiệm nhất in vitro (xem ví dụ, Bằng Sáng Chế Mỹ 8,084,437), cũng như là ISIS 431131 và ISIS 480604, mà được mô tả trước đây trong Bằng Sáng Chế Mỹ 9,127,276.

Cấy trải tế bào ra đĩa ở mật độ 10000 tế bào mỗi giếng và các nồng độ 39,1 nM, 156,25 nM, 625 nM, 2.500 nM, và 10000 nM của oligonucleotit đối nghĩa được bổ sung vào môi trường để hấp thụ tự do oligonucleotit bởi các tế bào. Sau khoảng thời gian xử lý bằng khoảng 48 giờ, phân lập ARN từ các tế bào và đo hàm lượng ARN thông tin mã hóa PCSK9 bằng PCR thời gian thực định lượng. Sử dụng bộ đoạn mồi đoạn dò PCSK9 của người từ ABI (ID# Hs03037355_m1) để đo hàm lượng mARN. Điều chỉnh hàm lượng ARN thông tin mã hóa PCSK9 theo hàm lượng ARN tổng số, như đo được bằng RIBOGREEN®. Kết quả thể hiện dưới dạng phần trăm ức chế của PCSK9, tương quan với tế bào đối chứng không được xử lý.

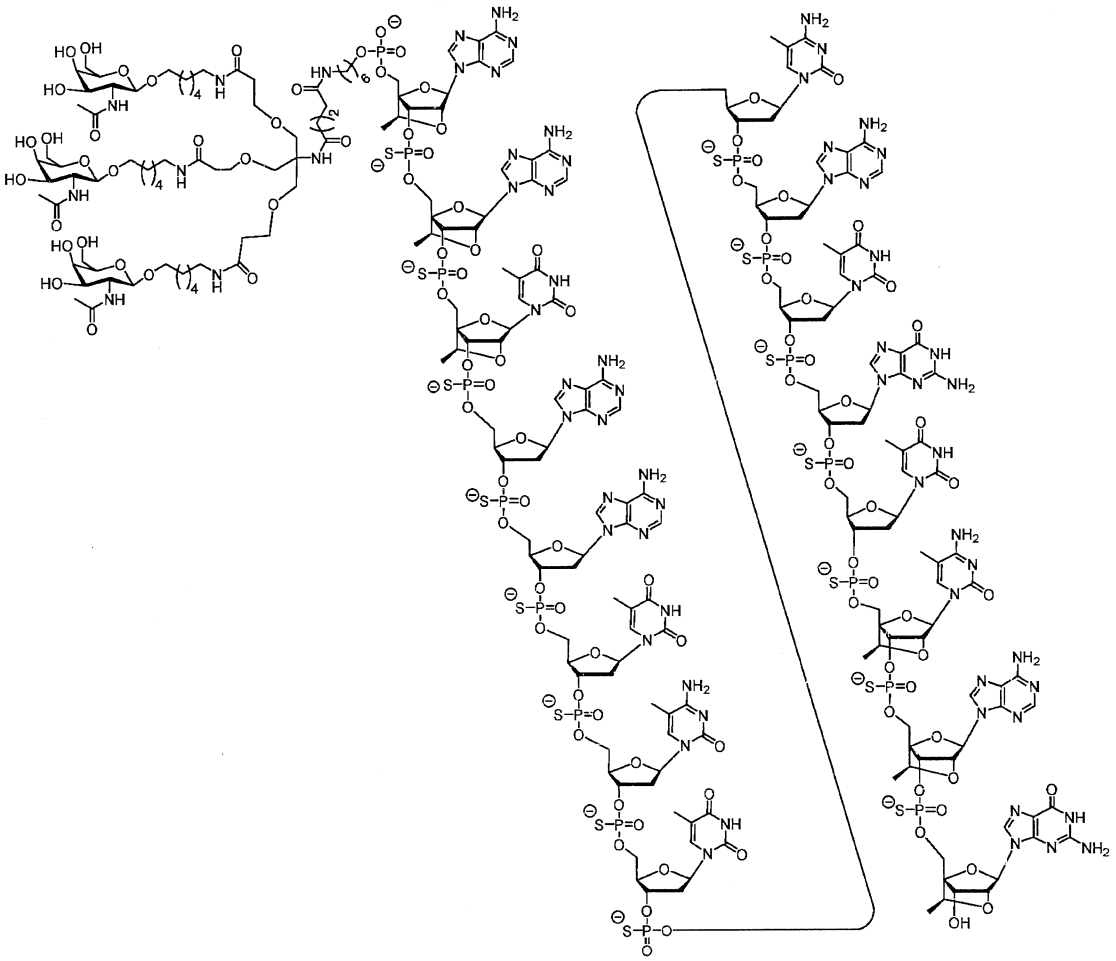
Nồng độ ức chế nửa tối đa (IC_{50}) của mỗi oligonucleotit cũng được thể hiện. Hàm lượng ARN thông tin mã hóa PCSK9 được giảm đi theo phương thức phụ thuộc liều lượng trong tế bào được xử lý bằng oligonucleotit đối nghĩa. ISIS 848542, ISIS 848593, ISIS 848597, ISIS 848598, ISIS 848630, ISIS 848833, ISIS 849040, ISIS 849171, và ISIS 849236 cho thấy tính hiệu quả tốt hơn so với tất cả các oligonucleotit được bộc lộ trước đây.

Bảng 62

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

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức sau (SEQ ID NO.1016):



hoặc muối dược dụng của nó.

2. Hợp chất hoặc muối dược dụng của nó, chứa oligonucleotit được cải biến và nhóm tiếp hợp, trong đó oligonucleotit được cải biến có chiều dài 16 nucleosit được liên kết và có trình tự nucleobazơ bao gồm trình tự nucleobazơ SEQ ID NO.1016, trong đó oligonucleotit được cải biến có

đoạn cách quãng bao gồm mười deoxynucleosit được liên kết;

đoạn cánh 5' bao gồm ba nucleosit được liên kết; và

đoạn cánh 3' bao gồm ba nucleosit được liên kết;

trong đó đoạn cách quãng được bố trí ở giữa đoạn cánh 5' và đoạn cánh 3', trong đó mỗi nucleosit của mỗi đoạn cánh chứa đường cEt; trong đó mỗi liên kết giữa các nucleosit là liên kết phosphorothioat; trong đó mỗi xytosin là 5-metylxytosin.

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó muối dược dụng là muối natri.

4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó muối dược dụng là muối kali.

5. Chế phẩm chứa hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của nó, và chất mang dược dụng.

6. Hợp chất bao gồm oligonucleotit được cải biến, trong đó oligonucleotit được cải biến có chiều dài 16 nucleosit được liên kết và bao gồm trình tự SEQ ID NO.1016, trong đó oligonucleotit được cải biến bao gồm

đoạn cách quãng bao gồm mười deoxynucleosit được liên kết;

đoạn cánh 5' bao gồm ba nucleosit được liên kết; và

đoạn cánh 3' bao gồm ba nucleosit được liên kết;

trong đó đoạn cách quãng được bố trí ở giữa đoạn cánh 5' và đoạn cánh 3', trong đó mỗi nucleosit của mỗi đoạn cánh chứa đường cEt; trong đó mỗi liên kết giữa các nucleosit là liên kết phosphorothioat; và trong đó mỗi xytosin là 5-metylxytosin.

7. Hợp chất theo điểm 2, trong đó muối dược dụng là muối natri.

8. Hợp chất theo điểm 2, trong đó muối dược dụng là muối kali.

9. Hợp chất theo điểm 2, trong đó nhóm tiếp hợp là 5'-trishexylamino-(THA)-C_6GalNAC3 và được liên kết với oligonucleotit được cải biến ở đầu 5' của oligonucleotit được cải biến.

10. Chế phẩm chứa hợp chất theo điểm 2, hoặc muối dược dụng của nó, và chất mang dược dụng.

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> IONIS PHARMACEUTICALS, INC.
<120> HỢP CHẤT ĐIỀU HÒA BIỂU HIỆN PCSK9 VÀ CHẾ PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY
<130> 200615-WO-PCT
<150> 62/476,051
<151> 2017-03-24
<160> 1550
<170> PatentIn version 3.5
<210> 1
<211> 3731
<212> ADN
<213> Homo sapiens
<400> 1

gtccgatggg gctctggtgg cgtgatctgc gcgccccagg cgtcaagcac ccacacccta 60
gaaggtttcc gcagcgacgt cgaggcgctc atggttgcag gcgggcgccg ccgttcagtt 120
cagggtctga gcctggagga gtgagccagg cagtgagact ggctcgggcg ggccgggacg 180
cgtcgttgca gcagcggctc ccagctccca gccaggattc cgcgcgcccc ttcacgcgcc 240
ctgctcctga acttcagctc ctgcacagtc ctccccaccg caaggctcaa ggcgccgccg 300
gcgtggaccg cgcacggcct ctaggtctcc tcgccaggac agcaacctct cccctggccc 360
tcatgggcac cgtcagctcc aggcggtcct ggtggccgct gccactgctg ctgctgctgc 420
tgctgctcct gggtcccgcg ggcgcccgtg cgcaggagga cgaggacggc gactacgagg 480
agctggtgct agccttgcgt tccgaggagg acggcctggc cgaagcaccc gagcacggaa 540
ccacagccac cttccaccgc tgcgccaagg atccgtggag gttgcctggc acctacgtgg 600
tggtgctgaa ggaggagacc cacctctcgc agtcagagcg cactgcccgc cgcctgcagg 660
cccaggctgc ccgccgggga tacctcacca agatcctgca tgtcttccat ggccttcttc 720
ctggcttcct ggtgaagatg agtggcgacc tgctggagct ggccttgaag ttgccccatg 780
tcgactacat cgaggaggac tcctctgtct ttgcccagag catcccgtgg aacctggagc 840
ggattacccc tccacggtac cgggcggatg aataccagcc ccccgacgga ggcagcctgg 900
tggaggtgta tctcctagac accagcatac agagtgacca ccgggaaatc gagggcaggg 960
tcatggtcac cgacttcgag aatgtgcccg aggaggacgg gacccgcttc cacagacagg 1020
ccagcaagtg tgacagtcat ggcacccacc tggcaggggt ggtcagcggc cgggatgccg 1080
gcgtggccaa gggtgccagc atgcgcagcc tgcgcgtgct caactgccaa gggaagggca 1140
cggttagcgg caccctcata ggcctggagt ttattcggaa aagccagctg gtccagcctg 1200
tggggccact ggtggtgctg ctgcccctgg cgggtgggta cagccgcgtc ctcaacgccg 1260
cctgccagcg cctggcgagg gctggggtcg tgctggtcac cgctgccggc aacttccggg 1320
acgatgcctg cctctactcc ccagcctcag ctcccgaggt catcacagtt ggggccacca 1380
atgcccaaga ccagccggtg accctgggga ctttggggac caactttggc cgctgtgtgg 1440
acctctttgc cccaggggag gacatcattg gtgcctccag cgactgcagc acctgctttg 1500
tgtcacagag tgggacatca caggctgctg cccacgtggc tggcattgca gccatgatgc 1560
tgtctgccga gccggagctc accctggccg agttgaggca gagactgatc cacttctctg 1620
ccaaagatgt catcaatgag gcctggttcc ctgaggacca gcgggtactg acccccaacc 1680
tggtggccgc cctgcccccc agcacccatg gggcaggttg gcagctgttt tgcaggactg 1740
tatggtcagc acactcgggg cctacacgga tggccacagc cgtcgcccgc tgcgccccag 1800
atgaggagct gctgagctgc tccagtttct ccaggagtgg gaagcggcgg ggcgagcgca 1860
tggaggccca agggggcaag ctggtctgcc gggcccacaa cgcttttggg ggtgagggtg 1920
tctacgccat tgccaggtgc tgcctgctac cccaggccaa ctgcagcgtc cacacagctc 1980
caccagctga ggccagcatg gggacccgtg tccactgcca ccaacagggc cacgtcctca 2040
caggctgcag ctcccactgg gaggtggagg accttggcac ccacaagccg cctgtgctga 2100
ggccacgagg tcagcccaac cagtgcgtgg gccacaggga ggccagcatc cacgcttcct 2160
gctgccatgc cccaggtctg gaatgcaaag tcaaggagca tggaatcccg gcccctcagg 2220
agcaggtgac cgtggcctgc gaggagggct ggaccctgac tggctgcagt gccctccctg 2280
ggacctccca cgtcctgggg gcctacgccg tagacaacac gtgtgtagtc aggagccggg 2340
acgtcagcac tacaggcagc accagcgaag gggccgtgac agccgttgcc atctgctgcc 2400
ggagccggca cctggcgcag gcctcccagg agctccagtg acagccccat cccaggatgg 2460
gtgtctgggg agggtcaagg gctggggctg agctttaaaa tggttccgac ttgtccctct 2520
ctcagccctc catggcctgg cacgagggga tggggatgct tccgcctttc cggggctgct 2580
ggcctggccc ttgagtgggg cagcctcctt gcctggaact cactcactct gggtgcctcc 2640
tccccaggtg gaggtgccag gaagctccct ccctcactgt ggggcatttc accattcaaa 2700
caggtcgagc tgtgctcggg tgctgccagc tgctcccaat gtgccgatgt ccgtgggcag 2760
aatgactttt attgagctct tgttccgtgc caggcattca atcctcaggt ctccaccaag 2820
gaggcaggat tcttcccatg gataggggag ggggcggtag gggctgcagg gacaaacatc 2880
gttggggggt gagtgtgaaa ggtgctgatg gccctcatct ccagctaact gtggagaagc 2940
ccctgggggc tccctgatta atggaggctt agctttctgg atggcatcta gccagaggct 3000
ggagacaggt gcgcccctgg tggtcacagg ctgtgccttg gtttcctgag ccacctttac 3060
tctgctctat gccaggctgt gctagcaaca cccaaaggtg gcctgcgggg agccatcacc 3120
taggactgac tcggcagtgt gcagtggtgc atgcactgtc tcagccaacc cgctccacta 3180
cccggcaggg tacacattcg caccctact tcacagagga agaaacctgg aaccagaggg 3240
ggcgtgcctg ccaagctcac acagcaggaa ctgagccaga aacgcagatt gggctggctc 3300
tgaagccaag cctcttctta cttcacccgg ctgggctcct catttttacg ggtaacagtg 3360
aggctgggaa ggggaacaca gaccaggaag ctcggtgagt gatggcagaa cgatgcctgc 3420
aggcatggaa ctttttccgt tatcacccag gcctgattca ctggcctggc ggagatgctt 3480
ctaaggcatg gtcgggggag agggccaaca actgtccctc cttgagcacc agccccaccc 3540
aagcaagcag acatttatct tttgggtctg tcctctctgt tgccttttta cagccaactt 3600
ttctagacct gttttgcttt tgtaacttga agatatttat tctgggtttt gtagcatttt 3660
tattaatatg gtgacttttt aaaataaaaa caaacaaacg ttgtcctaac aaaaaaaaaa 3720
aaaaaaaaaa a 3731

<210> 2
<211> 32000
<212> ADN
<213> Homo sapiens
<400> 2

gtgaccatga gcggtagttg ccagtggtat tcacaaatat acccttttctc ctccttctgg 60
gcacttggtg tgattgcagt ttcctacatt tgaccttagg tgtggtcatg tgtctcgctt 120
aggagaagga aatgtgaacg gaagtgttgt gggtcacttt tgtgtggaag ctgcatggag 180
tcacctcttt gctttccgtc agcctcagtg ttcagcaatg ttctgaatga tggttgcttt 240
atcagtctgg ttctggggtg agggtaatga agtagtgaag caaagtcctt gatggacatg 300
tgaggtgaga cagaaataaa cctttgacat ttcaagcccc tgagatttgg ggcgtgcatg 360
tgctggaagc agaacctagc ctattctgat ggattcctcc agcactgctc gtgggaagac 420
atcatcaata tagagcattc atgtgccctt tatctcgaaa ttccacttcc aggaatttat 480
gaaacagata ctctcacatg tgcaaacagc tatggataag gacagacatg gcaacttgga 540
ttgcaatagc aaaagacaga aacaaccaac ggaaacacca accaatagga aattggctaa 600
agacattgtg aaacatacat agaatgaaat aatctgcaac cagaaaaata aggcagtaga 660
tgtatgtgta ccagtgtggt ttttattccg agattagggc taggttaaga cgtcagatta 720
agttgtccct ctccacccca ccaatataaa taaaaagtta aaagtaaatc ataaactatt 780
tttacaattt taaaaagtgg gttaaagagc ccatccaagt agttttataa aagtagacta 840
tctccgaaaa gatacccaat aaataggtat attactttcc tggggctgtt ataacaagtt 900
tctacaaatt tgctggcttc aaataacaaa aacgtattct cttgcagtta tggaagccag 960
aagtatggaa tgaagggttg cagggtggtg ccctctccca aagctctagg ggaggaacat 1020
tccttgcttc ttccagctcc tttgggggct cctggcattc cttggcttat gtcggcacag 1080
ctctaatcgg cgcctccatt gttacatagg tgtttctgtg tctcaagtat ctctcccctt 1140
tctcttctga tatcagtcat tggatttagg gaccatccta aacccaggat aatctcctca 1200
tgagatcctt aggtcaatta catctgcaaa gatctcattt ccaaataagg tcacattcaa 1260
aagtaccagg ggttagtctt agacttatct ttttgggggа cacgattcaa cccactaccg 1320
tgggtaacag tggttttccc tcagaaggtg gtggttcagg agtgggagga agatgaactt 1380
ttcactgtat atcctttcaa actattcacg ttttaaaaaa aacattttca tgtaaattta 1440
aaaaaattga acattcacac aaaaagatgc cccctccctt gcaaaaaaga gtatgcccgt 1500
tcaaaatgtt gaaatgtaca ctcacagcaa tggtggctgc agactccaag tttctgaggt 1560
tggagaaggt agccagggag cataaaagtg agttctatct actcattcag tctatgaggg 1620
gaaggcaatg gctagaaaag cattttgagg gacagtaaaa gtggcatttt tagagggagg 1680
aagccttgag gatgcttgtg gggtgaaggg aaagaataac tcaggaagag gcatttaggg 1740
ataagaggag gagaggagat agtggaggta ggtgatccct gcggaggcca gattggggca 1800
ggggagtgtc agctgagtat aagaggatgg tcccctctgc cctgaaggag gaaggcagga 1860
ggggaaaagg atgggtgttg acccagaaag cacttgtggt ggaggggagg ccccagaaga 1920
ggcttctgac ttaccctgat tgctggtacc tctcagggga gctggctgct tatttgctgg 1980
ccagggtgtg ggggaaccca tttgagaaga gggagaaggt gacacaattc ctttgggcaa 2040
cttatgggag gggtaattgg tgagggatga aagccctgcc aagtggcagg aggcccagct 2100
ggggctgccc ctcataagag tgcagtggag gatatgggat gagaagtgac tgcccctctg 2160
gttccatctg tcgcagagcc cagggtgctt ccttcctccc ccacctccct cagaacacac 2220
ccactgcatg ctggacagca gccccccttcc tgggcctggg gacatccatg tccctctgtg 2280
cacaggcttc atcattctct gggtgcacgg taacgacccc ggtaggtgag aggccaaggt 2340
cccaaagggg agcagcaggg aaagttagct cccatctatt cttgctccag gggaggcctt 2400
tgatgaggaa gctgccaaaa gcacattgca aatacaattc caattacagg caacaggaag 2460
gagaaccacc tctgccacct ctgtcagcaa accatgagct cctactctgt gctgcgatgg 2520
cgggctcgat ggggataact ctgaccttac ctcatggagt cactgtcaac ccactggttg 2580
cactgtcttt gtgcactggc tctctggagt gaggtctttg caaacaaagt ggaaagagca 2640
tcaactttgg actccagcac ctagattcag agcaggccat ttcactcgga atctgctgtg 2700
catctgcaag ggaggatcat aaattcgcct ttgtttcttc ccagtatcga cagcccttcc 2760
agaaagagca agcctcatgt catgccacat gtacaatctg aggccaggag ctctctttcc 2820
ccttttcatc ctcctgcctg gtacacaata ggtgtttact ggatgcttgt ccagttgatt 2880
tcttgaacat ggtgtgtaaa aggaatcttt gcaaattgaa tcttctggaa agctgagctt 2940
gtgcctacca tagaattctg aatgtaccta tatgacgtct ttgcaaactt aaaacctgaa 3000
tctttgtagt ataaatccct tgaaatgcat gtaggctgga catcaaaagc aagcaatctc 3060
ttcaaggagc agctagttgg taaggtcagt gtgcagggtg cataaagggc agaggccgga 3120
gggggtccag gctaagttta gaaggctgcc aggttaaggc cagtggaaag aattcggtgg 3180
gcagcgagga gtccacagta ggattgattc agaagtctca ctggtcagca ggagacaagg 3240
tggacccagg aaacactgaa aaggtgggcc cggcagaact tggagtctgg catcccacgc 3300
agggtgagag gcgggagagg aggagcccct agggcgccgg cctgccttcc agcccagtta 3360
ggatttggga gttttttctt ccctctgcgc gtaatctgac gctgtttggg gagggcgagg 3420
ccgaaacctg atcctccagt ccgggggttc cgttaatgtt taatcagata ggatcgtccg 3480
atggggctct ggtggcgtga tctgcgcgcc ccaggcgtca agcacccaca ccctagaagg 3540
tttccgcagc gacgtcgagg cgctcatggt tgcaggcggg cgccgccgtt cagttcaggg 3600
tctgagcctg gaggagtgag ccaggcagtg agactggctc gggcgggccg ggacgcgtcg 3660
ttgcagcagc ggctcccagc tcccagccag gattccgcgc gccccttcac gcgccctgct 3720
cctgaacttc agctcctgca cagtcctccc caccgcaagg ctcaaggcgc cgccggcgtg 3780
gaccgcgcac ggcctctagg tctcctcgcc aggacagcaa cctctccccct ggccctcatg 3840
ggcaccgtca gctccaggcg gtcctggtgg ccgctgccac tgctgctgct gctgctgctg 3900
ctcctgggtc ccgcgggcgc ccgtgcgcag gaggacgagg acggcgacta cgaggagctg 3960
gtgctagcct tgcgttccga ggaggacggc ctggccgaag cacccgagca cggaaccaca 4020
gccaccttcc accgctgcgc caaggtgcgg gtgtagggat gggaggccgg ggcgaacccg 4080
cagccgggac ggtgcggtgc tgtttcctct cgggcctcag tttcccccca tgtaagagag 4140
gaagtggagt gcaggtcgcc gagggctctt cgcttggcac gatcttgggg actgcaggca 4200
aggcggcggg ggaggacggg tagtggggag cacggtggag agcggggacg gccggctctt 4260
tggggacttg ctggggcgtg cggctgcgct attcagtggg aaggttcgcg gggttgggag 4320

acccggaggc cgaggaaggg cgagcagagc actgccagga tatcctgccc agatttccca 4380
gtttctgcct cgccgcggca caggtgggtg aaggagtgaa tgcctggaac gtactgggaa 4440
ctgcaccagg cacagagaaa gcgggcttgc cattatagtg ggttccgatt tggtttggaa 4500
aacatgggca gcggagggtg gagggcctgg agagaaggcc ctacccgaga caggggcggg 4560
gtgggaagga cggcagatgc tgggagcacg aggcaatttc tttatgacac agaactcatg 4620
ctctagtatt ccatctgttt cagccgaaga aaagaaccag ctgaaggggc aggggagaag 4680
gggcggaggt attctcgagg cccattggcg tcctttagga ctcaggcagg gaagggccct 4740
tggtgctctg gagccggagg tggtgcgcct ggtactggga ccccggagct gagcccggcg 4800
cctcagccca cctggctgtc tgccgaccgt gtgcggggcg agtttgctca acaactctgc 4860
cagcttctgg ccctcaggct gtgggaagct tcttcccggg gcgagaccac tagctttttc 4920
taagtattac cagcccagga cttggctgag gttctgtgtc ccccagcttg gagtcagatg 4980
tggggttgaa tcttggcttc ctctcactag ctgtggtgct tgacaagtca cttatccttg 5040
agcctccatt gcctaatctt taaaagggag gtgacaatcg tccctacggc tcagtggcag 5100
cagatgggga gatgaaggga aagttctgtt gaccatgagt gaacttacaa tgcaagcccc 5160
gggggggatca cttgcagttt tgtccctgtc tgcagtgtga cctgttggtg acattgtctt 5220
tgctccaaac cacagctcct ggggcagagg ggaaaattct gccactcaca gctgcctgcc 5280
cacgcttctg tctgagtgtg ctgggtggca ggatggcaag tccttactca gctcagtata 5340
gccctcttcc ttgttccctg agcctttgac tttctcgagg gatgttgtgg ggttgtggcc 5400
aggataagaa agggcatttc aagttaccac tgctccaaaa caactgttct ggaaatagtg 5460
agtaccccat cctgagaggt gagtaagcag aggctgtatg accacctgaa ccaagccctt 5520
gaggatgttt cttctctggt ggaagtttgg aacaggagcc tcctcaagtt catttattca 5580
ttcattcaat ggttattttg tgggaatcga atttagaatg aaaatatttt ttggcaagca 5640
gaaaataatt tttagaccaa tccttttctt ttagtcatga gaaactgagg cccagagaga 5700
ggaggtcacc ccaggtgcat tagaactggg tttccagaac tgacactcca ctgcacagag 5760
tactctccca attcattcaa tttttattta gcggaaggca ttttcagatg ggtctttgaa 5820
gcattagtag gagttcagcg atgatggtgt catgagaatt ttattctagg attaggaggt 5880
accatgaaca aagatacaga gctgggaaaa ccagaggtgg aagataagga gcacatgtcc 5940
acagttcttt ttctttttct tttgagatgg agtttcgctc ttgttgccca ggctggagtg 6000
caatggtgca gtctcagctc actgcaacat ctgtctcccg ggttcaagtg gttctcctgc 6060
ctcagcctcc caagaagctg ggattacagg tacctgccac cacgcccggc taatttttgt 6120
atttttagta gagaaggggt ttcaccacgt tggccaggct agtcgcaaac tcctgacctc 6180
ctcagtggat ccgaggaggt gatcctcccg cctcagcctc ccaaagtgct cgaattacag 6240
gtgtgagcca ccacgcctgg cctccacagt tctttatcca ccgtctgaaa tgtaaaatgt 6300
tacgaaaacc aaaagttttt tttgtgattt atttgatggt agcacctgac gtgaactgac 6360
atgagattat ttttaattta gttgtgtgaa tatgcatatt catatatttt gctgcataga 6420
ttacagtatg cagctccaga ttcttccaag cagactctga ttgcccatta ctgcctttct 6480
aaaatccaaa caagttctga ggttcaaaac cgttttggcc ctaaggcttt gggtaaaggg 6540
ggtggactct gttctactct gactggagtc caagatgcat atatacagag atatgggtga 6600
tggggctgca aggtaggttg aggtaggggc caaggaggag catggagttt ggacttgatt 6660
catgaggctg tggggagcca gtgaaggttc ttaagcaggt atgtctgcct gagagcagtt 6720
ggagcagaca agagctaaaa accaaacaaa tcaccataga tagtggctgc tataatttgt 6780
ttgtcccctc caaatctcat gtggaaattt ggtcctcagt gttggaagtg gggcctaatg 6840
ggaggtgttt gggtcatggg ggaggaaccc ctgtgaaagg cttggtgccg tccttgtgat 6900
aatgagtaag ttctcccgct atgatttccc ttgaaggctg attattaaaa agagcttggc 6960
acctccctct cttctctctt gcttcttctc ttgccatgtg attgatctct gcacatgtag 7020
gctccccttc accttctgcc atcagtgaaa gcagcttaag gccctcacca gaagcagatg 7080
ctggtgccat gcttcctgga gagcttgcag aatcatgagc tgaataaatc ccttttcctt 7140
gtaaattact caccttcagg tattccttta tatagcaaca caaaaggact aagacagtgg 7200
ccttgacttt tctctctctt taagaagtgt tgcctttgct cacttagtca tcccttctgc 7260
ctgcatttgt agagcatctg gatgggagat ttatataacc gtcactcttg actttcccag 7320
caggcctatg tcataggtac tgtggtctct acaatacagc agaggtatct gaggctccga 7380
gaggttgagt gacttgctca tggctgcaca accagtaaat attggagctg gaattcaggt 7440
ccacggtttc ctggctccaa agcccatgat tttttccctc aatttattct gactggggca 7500
tgggggaggg ggtggccttt gggcagggcc accaggagcg accaggcccg tagagagctg 7560
ggtgcaggta cagaggaaaa cctgttgtcg agtgtggccc gtagttccca tttttgcctg 7620
aatggcacat ttgaaagtgt tatataacca tgtgaataat aatagttggc ctatatgagt 7680
tctttaattt gctttttggt ccgcatttgg taacttcttt atcatctact atactctgtt 7740
gtgtctcttt tgttgtaatt tgtaagtagg ggtgagataa agtacaccta gggtttgctg 7800
ggtttcttcc atgtcatcat gttcctcctt gcatggggcc aggatccgtg gaggttgcct 7860
ggcacctacg tggtggtgct gaaggaggag acccacctct cgcagtcaga gcgcactgcc 7920
cgccgcctgc aggcccaggc tgcccgccgg ggatacctca ccaagatcct gcatgtcttc 7980
catggccttc ttcctggctt cctggtgaag atgagtggcg acctgctgga gctggtgagc 8040
cacccttttt gggaatggca cttcctgata gggctgggcc actgcatata cactggggac 8100
tgtgcttagt aggcccattg ctgaaaatca gaaggggaca gcaagtatgt attgagcact 8160
tatcgggtac caagcacagt aactactggc tttctgtata gaattccctt taagcctggc 8220
catgccccag tggtacgtct atcttcattt gaaagacgag gagactgaag ttcagagggg 8280
accacacaga cagctagggg tagagcctgg atcaaaccca ttggtctgcc tgccagccat 8340
tcttgtgcca atgcatctgc tgcctacgga aacctgtagg gacaaggccc tgggatgttc 8400
agtggagcct gagtcatttt ataaaaaagc atgactctag ggtccaaaat tcctttgaag 8460
ctgttgctat ccagagtgaa gtcccttctt taggacaggg tggccctcct ccctcctgga 8520
tgtcacatct tcggtggagg ggcagaaagg ggactgggta ttctcctcac cctggcccta 8580
gtgcttcaaa tcttaaaaaa acgtttttat ttgtgcttct gcaccacctt ctagcccacc 8640
tcgtttcctg gcctctaact tgatgagagc gtgtgtcatt ttcacactga ttctccacat 8700
ggcaggcggt gcttcttagc ctcctgcaga cagtgaggcc ccacggtctt gtccaaggtc 8760
acacagcgtg taatgggcag ggtcagagtc tggagtctgg acctgggtct cctagctgca 8820
ctgcactgct gccccatggg ttaatcagct cagcataccg tggctgaaca gctacctcat 8880
accaaggcct gtggcgccat gacagggatt gacagggtcc ctgccttgga aacccgtagt 8940

ctaagtagag gagactgaca agtcaatgcc ttccatcagt ctgctcaaca cacgtttacc 9000
aagtgcctac tgtgtgctgc agaggcgaag atgacacagc tcaggccttt cccttgagct 9060
tacagttcag gaggagagac tgaccagtga ctgccagtac agttgactat gggacaatgt 9120
gctcagcctt ggggagagac gaagaaggta cccgtatagc accagatgac aggcacgagc 9180
cccacaggcc agggcagctg ctcagaggag agtaggccaa gcagaaggca aacagaaggc 9240
tgcaggcatt tgccatcgag agctggactt caaactgggc atcataccag cctgggttcg 9300
agtcctgccc agccccttat tggctgtcta accctgagca aatcccttca cctctctgag 9360
cctcattcct ctatctgtaa accagttata ataattggaa cattcattta aggactaaat 9420
gaggtcgtga agcattcagc agatgctagg tacggaaact cgctgaagtg ggggcaggtt 9480
aagaagcctc tggggatacg aaggcatcca gggactagtt gtggcaggag gctgttacca 9540
cttaggtctg aagggtaagg agagggaata gctttccctc tgcccagttg gagccggtgg 9600
catggaggag aggctgcctg tggggaatca cccgagggtt caccgctgcc atgcgcaggg 9660
agtcaggagg tagggaggga gtggggcaga tgcacaccat ttttttttct ttttgagact 9720
ctgttgccca gactggagtg cagtggtgcc atatctgcac ctctgcctcc cgggttcaag 9780
ctcactgcaa cctctgcctc ccgggttcaa gcgattctcc tgcctcagcc tcccgagtag 9840
ctgggactac aggtgtgtgc caccatgcct ggctaatttt tgtattttta atagagatgg 9900
ggtttcacca tgttggccag gctggtctcg aactctcgac ctcaggtgat cccccacctc 9960
ggcctcccaa agtgctggga ttacaggcgt gagtcaccgc tcccagctgc tgatgcactc 10020
ttgtccttct aactcctgct agtgcctccc attggctgag cccaactgga agctttgcaa 10080
gggagctggt gctgcagttt gcactgagca ggctggagaa ggctggagaa tagactaggg 10140
gacaaaccga attgccagtg ctgttatgtc atgatttagg catggagtcc agggcctgag 10200
cttcactcca tgtccatcct gcccagagcc ttggcacagc ctggctccca gacaagatgt 10260
caagttcaga atccttccta aaaggaatcc tctatgccag accgtgttgc agggatatgg 10320
gagtgctggg ctcccagcct gatcaaggag cgagaaaact caggctccta gtctgtcctc 10380
cggggcacta gcagggacaa ggtgggaggc tgctgggctg ggatgtgggg acaggtttga 10440
tcaggtaagg ccaggctgtg gctgtgtttg ctgctgtcca aatggcttaa gcagagtccc 10500
ccggcctctc tggcttctgc aggccttgaa gttgccccat gtcgactaca tcgaggagga 10560
ctcctctgtc tttgcccaga gcatcccgtg gaacctggag cggattaccc ctccacggta 10620
ccgggcggat gaataccagc cccccggtaa gacccccatc tgtgccctgc cccaccccat 10680
ctgagctgaa tccatttgct ctgccctggc ctggcctccc tgctggtggt ttccacttct 10740
cgggggggctt tgggactcag cacctccact gacccctttt tttctgtccc atccccatcc 10800
cctgcagccc ccactgcctg ccttcctgtt gccccacaaa tgcaaaagtc ttgccttaaa 10860
tgatcctctt ttccttcttt tctcttgttt tccttttctc accatttgga atggcccagc 10920
aggctgcact taccttggaa ggagggttca tctgatggtg actctaccta gggcccccag 10980
gcctctataa ctcccagtgc cctgcagact ggaccagatc ctttaatggg atagacacaa 11040
ccctgtctgg gatgcctctg cctaccttcc tgttttgctg ctccacctgc ctccagctcc 11100
gtttggcttc ctggggctcc ctgcctgggc cactttgtgt cttccctcta ggcctttctt 11160
tccactgttc cctctgcctg gtgtggcctg gctatggaag ggagggagga ggagcggcca 11220
tggaaaacgg tctgcattct agcagggact tgcaggtggc aattcagtcg gggaagactc 11280
tagatgcacc tggcctgagg agagaatgaa gggttctagt tggactgtgt taagtttgag 11340
gtgcccatgg tgtgaggtct ggagctcagc gcagagatga tgcaatgtgg tgggtccatg 11400
caacatggtg ccaggacgca gagcttgggg tgaactcagc tttcacccct taccggttct 11460
cgtgggatct tgggaagcca ctttcttcta tgagctttgt cgttcttgtc tgtaaaatgg 11520
gcacataacc ctgtccctgt ccttctcaca ggttgctgtg agactccaat gagttgaagg 11580
atgtgcagat gcttttggaa gtgaaaagtt ggggggctac tgtgtgactt tgcatacacc 11640
caaactgtgt gaccttgcat atgtctgagt tgctgccatt gcaacagatc agagctggtg 11700
ggctgggtgt ggagaaaggg tttgtgtggg ggacatcctc tggcaagggt ggcagcagca 11760
gaagtgaggg gcctggtcgg tcatgtgtgc tgacccggcc tgggcagcct gtggccaggg 11820
agaggacagc tcctctgtag gaagagcctg ttcctttcca accaggtgag acctcttcag 11880
tggagccctg gagccccctg tactccacat cagtgcctca gggacctccc ggagcaggct 11940
aatatcagag accaagaggg acactggcag aggatcacag agaccccagt ccaggcaggg 12000
actgagaaga tcttgccccc taagttagtt tcctagcact gctgtgacaa attaccaccc 12060
cctcggttgg aacaagttga ttctctgcag tcctggaggc cagaagcctg aatcagtgtc 12120
ggcaggacca ctttctcccg gggggctcca gggagaagct tctcttgcct cttccgtgtc 12180
ccaacagcgg cagcacacca atcccagcct ctgtcttcac acagccttct ctgtgtctct 12240
ctcctcttca ttgtctcata aggacacttg tcattggatt tagggcccac tggatcctcc 12300
aggatgatct catgtgggga accttaacca catctgcaag gacccttttt ccaaataagg 12360
tcacagccac aggttgtggg ggttaggatg tgagtgtatc tctttggcag ccactgttcc 12420
ctcctctccc ttgggccaga agcagacgtg gggccctttc ttccccatag gatgcccatg 12480
gattgccccc cttcccgctt cccccgagtg tctgtgggag gtggcaggaa tggcaggcag 12540
gggtgtggaa ccccttctgg agtcatatca agggcttggc tggaggaagt cctcctggag 12600
ctgttgggct ggcatggggc aggctggctg ggcccagcag cagcttcttc attcatgggg 12660
aggccacaag catgggccct agagctggct gccgccctca aacccagacc ctgcactctt 12720
aactgtgtga ccttgcatac gtcactcacc ctctctgatc ttcaggttcc tctgcaaaag 12780
ggaggtaatg ataaccctca ctctgggggg ctgtttggag ggttaaatca gttattgctg 12840
tagcatgcat ttctctgtca ggtattgagt gaggtgctgt gattttagcc ctgcattttt 12900
cttttcttac cattcaataa taacgttttg agcacccact gtgcgccagg caccatatta 12960
ggtgctgggg atacaaatgt gaatgaaatg aatgtggtct cttcccccaa cagtgtatcc 13020
agaagattaa tccattcctt aaacaaatgc tacttgacac agattagttc tggataggct 13080
gagagctctg aaggagtgca ggcagctgcg agcctgtgta tccagcagaa ggatcaggaa 13140
aggattcctg gaggaagcgc tgttctagcc aagacctacg ggggcattat taaccaggca 13200
aaggggacgg tgtccaagca gtggaatgaa cgtggattga agctgtgagg caggagggag 13260
tgtggcctgt gcagaaggga ccgaggctgg tgagaccagg agggcctggg tggcctccag 13320
gtcagatgtg aaaggaagaa cttggccaca gtctgagctt ctcaggcgta tggcagggct 13380
gcctggtgag agggaatgag ctccctgctc tggaggtatg caagcaggac tgggctctca 13440
cctgccagag gccacagagc tttccagagg ctggaagagg ccactccaag gcctctttgc 13500
ccctgagagt ggtggctctt cttgaggcca ccttgccacg ctgtcacagg gaactagcag 13560

```
cccctgcctc acccgggggt ttggaagata gagggaggcc taggaagggc cctgtgtctc   13620
atccgagctg ggcccctttc cagcctctca ctggaaggaa gcccaaggat gttcctgtgg   13680
gggcttttac caggcccacc tgccctctgc tggccatgct tgcagcctcc tgaccctgtc   13740
ccagcaggac agtgggctgg tgtgagcggg caggaaccgc ctgcacttag aaggtgtggg   13800
gctgcctccc cgagcttcca tctgccgctg gggccacacc ccaggcccag ggatgggacc   13860
ccacagtggt cacatcatct tgcagcagaa cccaggtaca gctcctggag cagatggtgg   13920
tcccaagcac gggtgggacc agaaaggact ctcacctggg ctaactcagc tgcagcctca   13980
gttccctcct cacacacgac gaggaacatg gactggaagc ctgcccagca ggccttctgc   14040
tcgatgtgcg ttgtgtggct tacgtccagg gagggaagca gcctctgtgc tgtcttctag   14100
ataagcctgt attccccggg ctgtctgcca atgtatccag ttgtcccgtc agcctggaag   14160
ctctgaggga aaaccttggg ctgcttcctg agcacctgta tcccctgcag ccagcccggg   14220
gcctctgcta ggagcagact gagcatggct tatgggcctg gcaccatctg gcctctgccc   14280
accttgctgg ccttgtcttg tgtctgcccc ttcgacattc catagcccag ctcaatatct   14340
agtggttcct ctagggtggc gagcactgtt tggtctccag atgtcttcag gtcggagctc   14400
acagcgctct cagccacccc ttcccagtgt agcaccgggc acatggtaga tgcctattga   14460
tgagtgaaag ctcctaacac actcagagag caaggactcc gcctcatccc acagcctggg   14520
aggagaggca gactgccaag gacctgctca gcatgctaca gaagaaacca aagtgcccac   14580
gggactgatc agtggagctt cctgccgaga ctggaggcct tagggcaggg tagacagtgt   14640
gtgtgcaggc tggggactca cagttcggac tgtgcccaga cctactagca tagtgggtgg   14700
gtgggaggat gcgggactgg gggccgacct tgcctgaaat tcatgtggga tctcagagca   14760
gccactgaat tgctctgtag ggggctaaat agtggccccc acagatacac acacccagac   14820
agagcctgtg agccagacct tatttggaga aaaggtcttt gtagatgtaa ttaagcatct   14880
caagatggca tcatctggat tatgcggtgg gctgtaagtc ctgtgatgtg tctttatgag   14940
agaaaggcag agggagattt gacacacaca ggaggggcca cgtggagaca gaggtggaga   15000
ttggagaaat gtggccacaa gccagggaac accagcagcc accagaagcc ggaagacgtg   15060
aggcagggtt cttcccagag ccttcgctgc tgagtctggg aatttgtgac cgaagccata   15120
agaagtgggt acacgccctg agcctcccac acttgctcac ctgtcctgag atgagaatct   15180
ctactctgca gcatatttgg aggatcactg cgggggccac agaggtgctg ttcagatggc   15240
acttcagaag actcaggaga ccctggggca ggagcagttt gactgacagc ccagagggct   15300
gccctctgat tccacctgag gccctgcttt tcctggctgc aggggttcca gggccaggcc   15360
atttccgctg gcgcaggact ctgctagcag caacctgcct gaagtcttcc tttggcctgg   15420
ctgagagttt ctgagacctg cgctggagcg gaggtgcttc cttccttgct tcctttcttc   15480
ctctctccct tctccatcca gcaggctgga cctgcctggc atctgtgagc tctccctact   15540
ttctcctata ccctaacctt tgtcctgcat gggcgactcc cccagtgagt ctcttgcagc   15600
ttttacccca gtgcctgctt cttggagaat ccaaactgat ccagttaggg atgataaagt   15660
gtagggtagg cgctcggtga ctgttttctc tgaggttgtg actcgtgtga ggcagaagca   15720
gtccccgtga gccctcctgg tatcttgtgg agtggagaac gcttggacct ggagccagga   15780
ggcccagaca tacatcctgt ccgagctgca gcttcctgtc tctaaaatga gccggccagc   15840
gcaggtggcc agacatcact gttattctcc tttgagtctt taaatcttgt tgtctttctt   15900
gcagactcgg tgagctgtga aaggctataa taggggcttt attttacact ttgatactat   15960
tttttgaaca ttcatattat tgttagatat tgatattcat atgaaggagc aggatgactt   16020
gggtccttct tggcagtagc attgccagct gatggccttg gacagttacc tgccctctct   16080
aggcctccct ttccttgtct atgaaataca ttatagaata ggatgtagtg tgtgaggatt   16140
ttttggaggt taaacgagtg aatatattta aggcgctttc accagtgcct gggatgtgct   16200
ctgtagtttc tgtgtgttaa ctataaggtt gactttatgc tcattccctc ctctcccaca   16260
aatgtcgcct tggaaagacg gaggcagcct ggtggaggtg tatctcctag acaccagcat   16320
acagagtgac caccgggaaa tcgagggcag ggtcatggtc accgacttcg agaatgtgcc   16380
cgaggaggac gggacccgct tccacagaca ggtaagcacg gccgtctgat gggagggctg   16440
cctctgccca tatccccatc ctggaggtgg gtggggactg ccaccccaga gcgttgcagc   16500
tgtactcctg ggttgcaccc cccccagctg tcactgtccc ctccctgcca tcagttgtgg   16560
gaagggcgtt catccatcca gccacctgct gatttgttat agggtggagg gggggtcttt   16620
ctcatgtggt ccttgtgttc gtcgagcagg ccagcaagtg tgacagtcat ggcacccacc   16680
tggcaggggt ggtcagcggc cgggatgccg gcgtggccaa gggtgccagc atgcgcagcc   16740
tgcgcgtgct caactgccaa gggaagggca cggttagcgg caccctcata ggtaagtgat   16800
ggccccagac gctggtctct ctccatctgg acctggcctg ggaggtggct tgggctgggc   16860
ccagggagag ctaatgtctc ctaaccaaga atgctgtggc agcctctgcc gcagagccag   16920
agaaccagag tgccaaggct ggcagggttc ccagtggcca cgagtgcaga tgaagaaacc   16980
caggccccaa gagggtcatg caggtagccc agggagttca gccttgaccc tgggtcaatg   17040
acctttccac agttccacac tgctcccctt ttaaaatccg gtgatgtctt tatgtctttt   17100
gttatgttat cttcaatgtg gagggactcg aggtgatcta agcaaacttt ttctatcttc   17160
tgcttgcata cctctgagac caggggactc actcacttgc atgactgggc cctgcaggtc   17220
acactggcca ggcagatgtg gtggaggaac tggcagagga ctttttctag actgtgacta   17280
catttagtcc acccagcggc cccctatga agtccagttg agaactagga ctctgggggc   17340
cggtggacag agaagaggga gggttctctc ccttactgac ttccttctgt ggccagacat   17400
tgagcaaggc ctctgtacag catgtcctgg ggctggcctt gccgtagctg ctaaatagtt   17460
gacgaaacca gtccagagag gggaggtgac tgccagggtc gcacagctca agctggggaa   17520
ctcgctggga aaactgtcag ctctgggcag cagcttgact tccactgtaa gccccagccc   17580
ccagggtcaa acactggctc tggtgctggc agaggcagcc cactagcctg tttcaaaggc   17640
tgagaaggcc caggagtctg ccctgtgctc caccagttct gccctgagac tttcctacag   17700
agtacaggtt ttgatgttca gttttaaagg caagaatcaa taaccttctg ccccatcagg   17760
tgacccctg tgcctgtccc acccctttat tgactgacct cggctcagtc aggtcagttc   17820
ctgaaggtca gtgtgtggag gggaggctgt tctttcccag aaaggccttc cccaggcctg   17880
gtgctctggc ctctggagga cttcctggag aagtcccttc tttggggtcc cagtcagtgt   17940
atgggaagcc cttattgcat gacctggcac ggggcagggg ctcaacagtc actattgcct   18000
tccttgccac tgccatttcc tcctctgtaa gcaggtgatt gtgtgtccag tctgagcaca   18060
gagataagca cacagcaggt gcttaataac tagcagctgt aggctgggcg cggtggctca   18120
tgcctgtaat cccagcactt tgggaggccg aggtgggcag atcacctgag gtcaggagtt   18180
```

cgagaccagc ctgttcaaca tggtgaaacc ccgtctctac taaaaatаca aaaattagcc 18240
aggcatggtg gtgggtgtct gtatcccagc tacttgggag gctaaggcag gagaatcgct 18300
tgaacccagg aggtggaggt tgcagtgagc tgagatcgtg ccactgcaat ccagcctgag 18360
tgatagagcg agattccatc tcaaaaataa ataagtaaat aactagcagc tgtaaatgtg 18420
gctgttgttc ttcacctcca cactcagtgc cactccactc cctccctccg tggtgtgagg 18480
ggcctcacta gctgtctcct aggaggagca tggctgtgag attccagctc catccttggc 18540
cacggctcct ggagacatct tagaggccag gatccagaag gctcccacac ctcatttgac 18600
aggggagaag ctgtcagttc caggtcccct tgcacatcag ggccagagct gcgttaggcc 18660
tccagtctcc aggccactgg gccagagctc acaggctggc agagggttag aactgttact 18720
ggtggctggg tgcagtggct cacgcctgta atcttagcac tttgggaggg caaggcggga 18780
ggatcatgag gtcaggacat cgagaccatc cttgctaaca cggtgaagcc ccgtctctac 18840
taaaactaca aaaaattagc cgggcgtggt ggcaggcgcc tgtagtccca gctactcagg 18900
aggctgaggc aggagaatgg cgtgaacccg ggaggcggag cttgcagtga gccgagattg 18960
cgccactgca ctccagcctg ggcaatagag cgagactccg tctggaaaga aaaaaaaaaa 19020
aaagagctgt tactgttgac agtagcatga ggtagaccat ggcctgcacc aaaatggggg 19080
agtggagtgc cactgaggcc agaaggaacc acaccctcaa gggtggggag ttatggtatg 19140
gggggtccta ggcatggagt cttttaattc tttagacaat cctgggagca actgtccctg 19200
tttcacagag ggcggggcca cacagctggt gagtgggcag ccaagactct gttcaagttt 19260
gtgtgggtcc aacacttgcg gccacggtgg aggggcatct gagccaggcc tcagagagtg 19320
gcgggggaag ttgggtgggg aagtgtgccc ttctcattcc tctgaggctc atcctcttgg 19380
tgcctctctt tcatggaaag ggataataag gttattgtga ggatcccctg agttcgtata 19440
ttcagacgct tagacagagc caggcacaga gaagggcccg gggttggcta gtttgattgc 19500
tggtgtaatt gctaatatct tccagtttgt attggtcaag gttctgcaga gaagcagaac 19560
cagtaggatg tatatattaa gagtttcaag ctcatgtgac cgtgcgggct ggcaagtctg 19620
aaatccgcag ggcaggccag gcaggctggc aattcctgca gaatttgatg ttgcaatact 19680
gagtcctaag gcagtcctgg ggcagaattc cttcttccct gggaggcctc agtctgttct 19740
cttaaggcct tcaactgatt aaatgaggcc tgcccaagtt atagagagta acctgcctta 19800
ctccgtcttc tgatttaaat gttagtcaca tctaaaaaat attttcgcag cagcatttcc 19860
actggctttt gaccaaacat caggccacaa agttgatccc caaaattaac catcactctg 19920
tgcctgtaag ggaggggctg ggaaagggga gcaggtctcc ccaaggggtg accttggctt 19980
tgttcctccc aggcctggag tttattcgga aaagccagct ggtccagcct gtggggccac 20040
tggtggtgct gctgcccctg gcgggtgggt acagccgcgt cctcaacgcc gcctgccagc 20100
gcctggcgag ggctggggtc gtgctggtca ccgctgccgg caacttccgg gacgatgcct 20160
gcctctactc cccagcctca gctcccgagg taggtgctgg ggctgctgcc ccaaggcgcg 20220
ggtagggggc ggagggcgga gggcggaggg agggcgggcg ggcaggcggg cttcttgtgg 20280
cacgtgggct tcttgtggca cgttcctgga ggccgaaccc ttctggcttt ggaaggagtc 20340
gtcagagacc cccgccatgc gggaggctgg ggaggaaggg gctcgaaacc tccatcatcg 20400
cagagtctga atagcagtgg ccccgccatg cgcccacgta gcggcgccta cgtagccacg 20460
cccccacacc ccgtcctggc cactctccct cctgaaggtc ttctggtacc cgccccctcc 20520
ccatctccat ccccaggccc tgcgtcctct gcccaatact ctttgggcct ccctgttgtc 20580
cagctctctc cgcggctcca tgactgacaa cttgagcaag gctaatgtga atgggagcgg 20640
ttgagggctc agacctctca cccgaggaac atccacagag tgtgccgcat gcccggtgca 20700
gtgtggctgc ggggacacag acacggagcc tcggccctga ggagctgggg ggcagtgacc 20760
gtccctcctc tgacccacca ctcctccagt gtcaggacac tgcgggtatc taggggaagg 20820
aatcttgttc cacttcaagt ctggaacttc aagtctgtgt gtgtgcgtgc gcgcgcgcgc 20880
gttgggggtg ggggttgcag agcagatgcg tacctgacag cggtaaccta ggtccccccт 20940
ggcctatcaa ggcttccctg gcggccgaat ttaaaggcat caagcaaaca aagcccaaca 21000
catctctgcc ttgtcctctc agtttccccc cgtggcactt agaaccactt gatacaccga 21060
atagtttcct atctccccca ctaggatgta aactccacag gggcattggg aatgctgcct 21120
ggctatggta gggacagagg ggagcaccag ggcggggcag gggtgccaga gttctgcctg 21180
ggcagtcaga ttttccttag gaggggacat ttgagtggga cccaaacagg tgtatagcag 21240
ttgtccagcc cagctggcaa ggcctgagtc tgcctctgca acccctctct tgggctcctt 21300
tctctgccac ccacctcctc acctttccag gtcatcacag ttggggccac caatgcccaa 21360
gaccagccgg tgaccctggg gactttgggg accaactttg gccgctgtgt ggacctcttt 21420
gccccagggg aggacatcat tggtgcctcc agcgactgca gcacctgctt tgtgtcacag 21480
agtgggacat cacaggctgc tgcccacgtg gctggtaagt caccacccca ctgcctcggc 21540
caccgtgatg ctaacagccc ctttggcagt cagggtctgt gccgggacct ccagtgccag 21600
gctctgtgca gggggaccag agatgaagta ggcctgatgg tgccttcaag gacactcagt 21660
ctgatgaggg aggcgagtgc acagaggaaa cacgaggtca gggctgtatt agagggagcc 21720
cagaggaggc acctgcccag cccgagggtc agagaaggca tcttggagga gggacatttg 21780
atcgggagct tgatggatga ataggagttc acctggccga taagacagca actaccaagg 21840
cttagaggtg tgagaggagg ctgtcttacc tcactgagta aggactgcag gcggcttacc 21900
ttcgagaaga gagcttagtg tctgtgtgca cgtgtgtttg tgtgtatgtg tgtgcgtgtg 21960
tgcactggca ggagtcccct gctggggcag gagggccggg ccatcaccat ctttcaccat 22020
tcacccctgc accaggcatt gcagccatga tgctgtctgc cgagccggag ctcaccctgg 22080
ccgagttgag gcagagactg atccacttct ctgccaaaga tgtcatcaat gaggcctggt 22140
tccctgagga ccagcgggta ctgaccccca acctggtggc cgccctgccc cccagcaccc 22200
atggggcagg taagcaggat ggcagggtgg gcaagtccag gctggggctt gggaggtctg 22260
tgtgaccttg acagtctctc ccttctccct tgtctgtgta aggaggatga cgccaccttа 22320
aataggatta aatgagaatg gggctctgaa agggctgtgc aatattttca taacgtgttt 22380
ttatagagac agttgagtat gttctttaag ccctcctctc tcctaccatg aactaaagat 22440
ttctgtggag gtcccctcac tcccagcacc ccctcctcat cccaggccct ttttgcaggt 22500
tggcagctgt tttgcaggac tgtatggtca gcacactcgg ggcctacacg gatggccaca 22560
gccgtcgccc gctgcgcccc agatgaggag ctgctgagct gctccagttt ctccaggagt 22620
gggaagcggc ggggcgagcg catggaggtg actgtacccc tccttcgtgt gtgtgtgtgt 22680
gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtca gtgctgggcc ctcagggacc 22740
cccagcaagc ccctccatcc tccagactcc agctcttctg taagcttaca gggctggcca 22800

gaccaggagt ggggcactcc tcacttcacg cggctggggg ctgctggaga gagccacagc 22860
gggaagggtt tcctagaggc tgcaggacag tgctggatgg attttcaatg ctcacctggg 22920
tgtgagcgtg cggcagggcc gcgtgagggt cagcgatctg ctactctgga ctcagccatc 22980
tctaggcccc tctcactcag gtgctccatg gttctgggag ctgagaaatc tcaaaccagc 23040
aaaaaagtgg aattgatgtt gatgctacag gatagtgcac agatgccatc tggttgcagc 23100
attttggtgg aagggcagtg cccagctagg agagtgagga ggggcaggca tttctggctt 23160
gaggagatgg ggtcttaatg ctcgtgtgag aggcagagtg ggtggagtgg agctggctgg 23220
atccttgctt tggcctcctg gatttctctc tatctccatt ttgaaaccac tctgtgtttg 23280
gaagaacttt tgagtattca gagctgccca ctggcagaac agtcttcctt gggcaggagt 23340
gagctccttg tccccagaag gctgggtctg gctggcccct ggcagggaca ctgatgaggg 23400
tgcttgagtt gatcctgtct agtccctttc tgtgttttca aagcccattc taaagcagat 23460
tcccatttcc gtctttgact ctaaggccca ggggggcaag ctggtctgcc gggcccacaa 23520
cgcttttggg ggtgagggtg tctacgccat tgccaggtgc tgcctgctac cccaggccaa 23580
ctgcagcgtc cacacagctc caccagctga ggccagcatg gggacccgtg tccactgcca 23640
ccaacagggc cacgtcctca caggtaggag gctgggcttg ccctggggtg aggaggggtc 23700
tctttctcct tatgcaccca ctgcccgcga ggcttggtcc tcacaagtgt gatccatgag 23760
actcaagcct gacttgcagt tccatactct ggttctgcca cttccatgcc ctttgagcct 23820
gggcaggtga ccttacttct cctcatctca gcttcctcct ccataagagg gaaaaaggta 23880
ttacctgcct cattgtgttg caaggagatg ggcagcatct agggcactgg cctggagtat 23940
cgcaggtgct ttgcctaagg tggtgcagtc caggagaggc agctccagag agaggccccc 24000
ggctggggct gaaaggaggg cagacctcgg tttgaatttc accctgccgc tctatagctg 24060
tgtgacttgg gcaaattact taacatctct gtatgaggaa atgatgagtg ctaagcactt 24120
agcttagtgc cgggacaata taaattctag ctatcgttac tattgttttc atcacccgtt 24180
gctttaaaat ccagcctctg gtataggcaa ctattgacgg gctaccctgt gtcgaaaaca 24240
tgcccaggca ggtagcagga agtcacagat ggggacctct tggggcatca agggatggtg 24300
ccctgaggct gagctgttct ggttgggtgg agcatgagag gtctgggaag acagtgggac 24360
tccagcctgg aataagaggc tcagagttga ttctcgtctg agcacgtcca ggggaaccac 24420
tgagggtttg ggaacaggag agtgagggtg agaacctggt tctgggcaca gcaggctggc 24480
atgtaggatg gatgttcagg aaagatgagc atagtcaggt ggctggtgcc cttgtccagg 24540
ggagaggctc cgtcaggttc aggggtcctg gcttggaggg aagtccgcca tgctctaatc 24600
acgctcccct ttggaagtgc tcagccgatg agctcacagg cacatgtcag tttgaagtca 24660
tggaatctga ctccatgaag cgcacctcaa agagcaccat tttgcagcta agggaactgc 24720
aggctggaca tgctgagtgg ctgccccgag cccttgcagc taggacatag agaatgctag 24780
taaccacaac cctaccatgt tcagagcaca tgccaggctc catgctgggg cttcgcacgt 24840
gtcatcttca cagtgtccct gtgagtaggt gtggtttctc tttccatctt acaaatgagt 24900
aaacagagcc tcagtgtagc taagtaacca ctatttttagg tttcttagcc aatgggtgtg 24960
tctgactcct aagcccatgg agggcattct gaggtggttc agacagaccc cggcttaccc 25020
ttgaacttct gcctgctggc tgcataggga ggggctgggg ggagtttgag catctcaggc 25080
catagagccc ctgcctcact gtctccatct ctgggtggaa agatggtgtt ttccctgaga 25140
aactaaggct cagagaggtt gaatggctct cccaaggtca cacagctggt cagctgcaga 25200
gttgagaaca caggagtcct ggtgctcagg ccagcatctc ttttttttctt tgagttgttt 25260
ctaggtttcc tagctcttgc ctcagacctt aaagagagag ggtctgatgg ggatgggcac 25320
tggagacgga gcatcccagc atttcacatc tgagctggct ttcctctgcc ccaggctgca 25380
gctcccactg ggaggtggag gaccttggca cccacaagcc gcctgtgctg aggccacgag 25440
gtcagcccaa ccagtgcgtg ggccacaggg aggccagcat ccacgcttcc tgctgccatg 25500
ccccaggtct ggaatgcaaa gtcaaggagc atggaatccc ggcccctcag gagcaggtga 25560
agaggcccgt gaggccgggt gggtggggtg ctgcgtgtct ctcctgcaca gcttttctgt 25620
gtcagtttgt gccaccacca taccgccatg catcagggtg gcggtttgcc aggtagatgc 25680
tgtgggcagc ttccgccatt gtgtggacag catgtatatg tgtctctgtg tggctgggtc 25740
tgtttttgct tttgtccaga tcagtaaggt ttgctacctg ggtaccccac tccacttgga 25800
gtagaatgtg cataaatatg gcataaagaa atgcaatatg catgcattta ttgattgatc 25860
tatttttttc tgagatgggg tcttgctgtg ttgcccaggc tggtctcaaa ttcctgggct 25920
caagcaatcc tctggtctca gcctccccaa gtgttgggat tataggcatg agccgctgca 25980
cctggcctct ctgatctatt taacaaacct gctgggaggg tctcagggtc aggagcagca 26040
ctgggctctg aggacacaga gctcactcag ccgtgaccca gagggggtgc ctgagctgca 26100
tgctgaaggt tgttagcatg accagcaagg caagaaaagg ccctgccgag attagcaagg 26160
catgtgccaa gccctggaat gtgacagccg ggccttctag aaacctgagt gtataactct 26220
ccttaaaagc cagtaggagc tcctcaaaag gcagccctaa ggagtccact cttaaatgaa 26280
ctcagagtca gttttaaaat gcaagtctgt gttgattctg gtctggatgg tgcattcctc 26340
gagagcaaaa gacagtcttg gtcttggatc cacttgccct gggtacactg agggctgcta 26400
ggttccaggt gctcttcctg gcactgggga gggatacagg cccaagagac atgctgttct 26460
ccctcctgga gcatctattt tagtggagga agacagaaaa caaaccatta atatagagta 26520
ctgaaaagat gcgatggaga aaactatagc aaggaaggga atggggtggg agagaggtca 26580
ggagaggtct cgctgacaag gtggacgaaa caggccatga ggcagagaac atgttccagg 26640
caaagcaaag gcccccaggt ggggatgtgc agggagtacc aggaaaccag agaggtggga 26700
atagttatga gatgggggt gcctcagagg ggacagggcc aagtcaggtg agacctgagg 26760
gtcacagtca gcagtgagct ggggccatgc aggggtctgg cctcagagga gtgtggtctg 26820
gcctggatct gaacctctca ctgtggccta gctgctgagc tgagaagaga tgacaaggac 26880
cttgggcaga agcagggaga ctggagggag gcggtggagg gtccaggcgt tggggcgggg 26940
ctcaggctgg agtctgaagg gagcctgcag gcctggtggg tggatgtggg tgggagaggg 27000
ggaggatggc accaaggctc gggcccctgg acagatggag ttgccattaa gtgggatggg 27060
gcaggctatg gggccatcag tttcagaggg atgagtttgg cactggcatg gtaggcatct 27120
gtctatctcc acggccctca aaccaggcat gaagcaggag ctcacgtgtt tggtcagcca 27180
tggtgcagaa ccgcctgggt gggaggtgcg gggtgggaga tacacggttg tgtcccaaat 27240
gggctctgag ccagcgaggg ccgtctgcac tttggcctca cagaaggatg tcggagggag 27300
aaatgaagtg tgggtggggg tcccgggcca cgctagacat gtgctttctt ttcctcgggc 27360
tctggcaggt gaccgtggcc tgcgaggagg gctggaccct gactggctgc agtgccctcc 27420

ctgggacctc ccacgtcctg ggggcctacg ccgtagacaa cacgtgtgta gtcaggagcc 27480
gggacgtcag cactacaggc agcaccagcg aaggggccgt gacagccgtt gccatctgct 27540
gccggagccg gcacctggcg caggcctccc aggagctcca gtgacagccc catcccagga 27600
tgggtgtctg gggagggtca agggctgggg ctgagcttta aaatggttcc gacttgtccc 27660
tctctcagcc ctccatggcc tggcacgagg ggatggggat gcttccgcct ttccggggct 27720
gctggcctgg cccttgagtg gggcagcctc cttgcctgga actcactcac tctgggtgcc 27780
tcctccccag gtggaggtgc caggaagctc cctccctcac tgtggggcat ttcaccattc 27840
aaacaggtcg agctgtgctc gggtgctgcc agctgctccc aatgtgccga tgtccgtggg 27900
cagaatgact tttattgagc tcttgttccg tgccaggcat tcaatcctca ggtctccacc 27960
aaggaggcag gattcttccc atggataggg gaggggggcgg taggggctgc agggacaaac 28020
atcgttgggg ggtgagtgtg aaaggtgctg atggccctca tctccagcta actgtggaga 28080
agcccctggg ggctccctga ttaatggagg cttagctttc tggatggcat ctagccagag 28140
gctggagaca ggtgcgcccc tggtggtcac aggctgtgcc ttggtttcct gagccacctt 28200
tactctgctc tatgccaggc tgtgctagca acacccaaag gtggcctgcg gggagccatc 28260
acctaggact gactcggcag tgtgcagtgg tgcatgcact gtctcagcca acccgctcca 28320
ctacccggca gggtacacat tcgcaccccct acttcacaga ggaagaaacc tggaaccaga 28380
gggggcgtgc ctgccaagct cacacagcag gaactgagcc agaaacgcag attgggctgg 28440
ctctgaagcc aagcctcttc ttacttcacc cggctgggct cctcattttt acgggtaaca 28500
gtgaggctgg gaaggggaac acagaccagg aagctcggtg agtgatggca gaacgatgcc 28560
tgcaggcatg gaacttttc cgttatcacc caggcctgat tcactggcct ggcggagatg 28620
cttctaaggc atggtcgggg gagagggcca acaactgtcc ctccttgagc accagcccca 28680
cccaagcaag cagacattta tcttttgggt ctgtcctctc tgttgccttt ttacagccaa 28740
cttttctaga cctgttttgc ttttgtaact tgaagatatt tattctgggt tttgtagcat 28800
ttttattaat atggtgactt tttaaaataa aaacaaacaa acgttgtcct aactcttgca 28860
tagacttgac tgcctagggt gatgccttgc ttatactagg aactgggtaa gtttgttgaa 28920
tagttgagta agccaagtat ttgatgagta cttttatctt gagtacaagt attgggcaag 28980
tactggtgat gtgaacttac tccttgtgcc tatcctagga atgaaatgaa tgtcttcctg 29040
cagctcccct gaccaccctg acagtcaaag tgcctcctcc ttggtgacag gtgccctaca 29100
gcactctaga tgctctgttg tcctgacctc ccaatgccct tttcattctt ttctccccag 29160
tacctggcac acagcctggc ccgagtattt acggaataag ttacagtgcc agatgcttct 29220
gtaatgagcc agtgctaagt ccatggcttt tttcatgatt taaaattcag aacagtctca 29280
gattgggtgc aatggctcac acctgtaatc tcagtacttt gggaggctga ggcaggagga 29340
ttgcttgtgt ttaggaattc aagaccctgg gcaacagtga gaccccgtct ctataaaaaa 29400
atttaaaaga ttagcgaggt gtggtagcac atgcctgtgg tcccggctac tcaggaggct 29460
gatatgggag gcttgcttga gctgggaggc tgagggtgca gtgagctgta attacatcat 29520
cactgcactg cagcctgggt tacagagtgc ataatgatcc cattcaatgt gggacctcca 29580
ggccctccac tctaaggctg gtgaatatag ctgtcttaag caagttctct ctctctctag 29640
acagcccatg tcataaggaa tctcaggcaa aattcctccc agattacatt ttctgacaat 29700
tcagtgtcat atatggaaag cattcaagag ttgacagatg gcaatggctt gaacacccaa 29760
ctgtgttatc tctgcccgtt ggaacctagg cctgtggtgc aaccctagac tctctctcct 29820
tcccctccac agaatcaagt atcagctggt tagagatcca caccctgaca gctctgtgat 29880
gttggaacaa cttggttctt gcagagggtt agcaggtggt caccagggat cggggaggaa 29940
ggggtgtggc ttgcaggaag gcgaaaatct ggactagcaa atagggaagg ggacccatgt 30000
gagcaacgct ggccactagg aatgagactg agacctgtgg gatctagcaa gaagcccagt 30060
gtgaccagcg acacgatcta tgctggggac cacttgggag agccaaaagc tttggtggag 30120
atgaatggag accatcaacc taagttcagc atcctcctct aagctttgca gatgaatcct 30180
gaaatggtca gcccctccag agaaaagaac agcaacaggc tcagaggacc cacagtcccc 30240
tttattagtg taaagtacta agaggaatca acagcattta gcaccaggca caggctcgtg 30300
ttcccccgcc cactacggct gtgttctgat atatgaagaa tggcggcaag actccaactc 30360
tgtttttgaa aaatttattt tatactctta gaagctaaga actttgccac acatgaacca 30420
aatttagaat taaggttctt ccctagtgta tctacttcct tttgaaattt tataaacaag 30480
attttataca caagaggtag cagaggaaaa ttccagtctg cttgttccaa gctcagaagg 30540
taactgcaca cacctcgatg ttagcaggga aggtggggca ggacagggta agtctgatga 30600
tacggcactc tagttcctaa aactgactgt agttgtcagt gaccgtgtga ggactccagg 30660
agaagtcgtg gtgagatgcc cgctgggatg cttgttttct ttcccaggat gccttcaacg 30720
ggcagaatcg gccatcttaa gatcggcctc actaagggag cttcttgaga acacacagca 30780
ttattgagtt aattgtgcaa ttcctgctct gtttgcagac cattttgaaa ggtttataaa 30840
aacatcttca tccaaaaaat tggcagtaaa aatgacaact cttccaaggt aagcctgtca 30900
taactgtcac tgttgtacta cattaaaaaa agtcatcagc aggttcattg actgtagctg 30960
tcagcaatca agtggttacc agcaaagtga aaacgatggt cattgcagca acaatataag 31020
caacatgatc tgaagcgtat aatatacacg gtggacgatc ctgatgaagc tttacagtga 31080
ggacggcagg tgctaggggt gcggaaggcg ttgtttccat aggaaataag gggactagaa 31140
gtggcaattt cactcctgat tttgggctcc tgagagtgca gtcgccagcg atgatatccc 31200
agtgtggatc atcgccagca tttcaaggtc atgtcccaca caatctcttg gtgaggatgt 31260
gggcggagag aaggtgagaa tagggtaggg gaaacagtag gacaggaagt attcacgtac 31320
tcaaaaccaa tggtagaaca tcacatttca aactgcaaga ccattggaac cgtctgaagt 31380
ttgccactcg cctctgtccg tttctctaag ggtacagttc tgctcttaag tgctggccct 31440
tccatcttct cagtgtgttt gacaaaggcc actgccaacc tccagcaagt cacagaataa 31500
caatgaagtc tgacagcaca gaaaccctca ctgccagaga atgaaaagac tgggccatgg 31560
cgagagcaca gtaatgagat gccatctgcc tggccacatg cccacacaat gccacagcag 31620
ccagacaggc acttcagggc tggctgcgcc tctgtgactt ggcaaatctg acagtgaaaa 31680
cctggcactt cctaaggctc cctagttctg tgcatggtga gatgaaaata aggcaggacc 31740
tgtaactaaa ggcaaaacag ggccgaaaat gtgagcaatt caaaatacaa aatgtacaaa 31800
atatatatga aatatgtggg tgtaaacctc tccccacac cataaaaggg agctggtata 31860
aatgagtgaa tggtgctata ctttggaaat acgactaaat ggatggttat tcaattgctt 31920
tatatttatt tctgggaaaa taaatcttaa accttgactg acttttcagt gttaattagt 31980
catgttgagg agaaacaaat 32000

<210> 3
<211> 20
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 3
gtcacacttg ctggcctgtc 20
<210> 4
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 4
tctgccgtcc ttccca 16
<210> 5
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 5
agcatctgcc gtcctt 16
<210> 6
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 6
tgtcaagcac cacagc 16
<210> 7
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 7
tgacttgtca agcacc 16
<210> 8
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 8
ataagtgact tgtcaa 16
<210> 9
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 9
gcattgtaag ttcact 16
<210> 10
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 10
gcttgcattg taagtt 16
<210> 11
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 11
ggttttccca gctctg 16
<210> 12
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>

<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 12
ctctggtttt cccagc 16
<210> 13
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 13
ccacctctgg ttttcc 16
<210> 14
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 14
gtctgctcca actgct 16
<210> 15
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 15
ctcttgtctg ctccaa 16
<210> 16
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 16
tttagctctt gtctgc 16
<210> 17
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 17
gcaagtccct gctaga 16
<210> 18
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 18
cacctgcaag tccctg 16
<210> 19
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 19
attgccacct gcaagt 16
<210> 20
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 20
tcattctctc ctcagg 16
<210> 21
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 21
tggacccacc acattg 16
<210> 22
<211> 16

<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 22
tgcatggacc caccac 16
<210> 23
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 23
catgttgcat ggaccc 16
<210> 24
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 24
acagtagccc cccaac 16
<210> 25
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 25
tcacacagta gccccc 16
<210> 26
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 26
aaagtcacac agtagc 16
<210> 27
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 27
ggtcacacag tttggg 16
<210> 28
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 28
acatatgcaa ggtcac 16
<210> 29
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 29
actcagacat atgcaa 16
<210> 30
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 30
agtgtccctc ttggtc 16
<210> 31
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 31

tgccagtgtc cctctt 16
<210> 32
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 32
tgatcctctg ccagtg 16
<210> 33
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 33
tctgtgatcc tctgcc 16
<210> 34
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 34
ggtctctgtg atcctc 16
<210> 35
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 35
agctctaggg cccatg 16
<210> 36
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 36
agccagctct agggcc 16
<210> 37
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 37
gtgggtgctc aaaacg 16
<210> 38
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 38
aataatgccc ccgtag 16
<210> 39
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 39
ctggttaata atgccc 16
<210> 40
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 40
ctggatacat tggcag 16
<210> 41
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 41
ctctgagtgt gttagg 16
<210> 42
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 42
tgctctctga gtgtgt 16
<210> 43
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 43
gcatgctgag caggtc 16
<210> 44
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 44
tgtagcatgc tgagca 16
<210> 45
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 45
attcagtggc tgctct 16
<210> 46
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 46
gagcaattca gtggct 16
<210> 47
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 47
tcctcgggca cattct 16
<210> 48
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 48
ttggccacgc cggcat 16
<210> 49
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 49
atttagcagc tacggc 16
<210> 50
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 50
caactattta gcagct 16
<210> 51

<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 51
aggttaccgc tgtcag 16
<210> 52
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 52
gacctaggtt accgct 16
<210> 53
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 53
ccactctgtg acacaa 16
<210> 54
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 54
atgtcccact ctgtga 16
<210> 55
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 55
ctcgaaggta agccgc 16
<210> 56
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 56
cagcactgtc ctgcag 16
<210> 57
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 57
tttttgctgg tttgag 16
<210> 58
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 58
cactttttg ctggtt 16
<210> 59
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 59
aattccactt ttttgc 16
<210> 60
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp

<400> 60
atctgtgcac tatcct 16
<210> 61
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 61
tggcatctgt gcacta 16
<210> 62
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 62
tctcacacga gcatta 16
<210> 63
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 63
ctgcctctca cacgag 16
<210> 64
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 64
tcttatggag gaggaa 16
<210> 65
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 65
tgttttcgac acaggg 16
<210> 66
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 66
ggcatgtttt cgacac 16
<210> 67
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 67
catcttttca gtactc 16
<210> 68
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 68
atcgcatctt ttcagt 16
<210> 69
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 69
ctgtcactgg agctcc 16
<210> 70
<211> 16
<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 70
gtcggaacca ttttaa 16
<210> 71
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 71
ggacaagtcg gaacca 16
<210> 72
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 72
agagggacaa gtcgga 16
<210> 73
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 73
atctccgcca ggccag 16
<210> 74
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 74
aagcatctcc gccagg 16
<210> 75
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 75
cttagaagca tctccg 16
<210> 76
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 76
ccatgcctta gaagca 16
<210> 77
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 77
tgtctgcttg cttggg 16
<210> 78
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 78
gataaatgtc tgcttg 16
<210> 79
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 79

gtctagaaaa gttggc 16
<210> 80
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 80
acaggtctag aaaagt 16
<210> 81
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 81
aaaagcaaaa caggtc 16
<210> 82
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 82
atctgccgtc cttccc 16
<210> 83
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 83
cagcatctgc cgtcct 16
<210> 84
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 84
cttgtcaagc accaca 16
<210> 85
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 85
gtgacttgtc aagcac 16
<210> 86
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 86
tgtaagttca ctcatg 16
<210> 87
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 87
tgcattgtaa gttcac 16
<210> 88
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 88
gggcttgcat tgtaag 16
<210> 89
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 89
tggttttccc agctct 16
<210> 90
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 90
cctctggttt tcccag 16
<210> 91
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 91
tccacctctg gttttc 16
<210> 92
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 92
ttgtctgctc caactg 16
<210> 93
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 93
gctcttgtct gctcca 16
<210> 94
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 94
tataaatctc ccatcc 16
<210> 95
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 95
ctgcaagtcc ctgcta 16
<210> 96
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 96
ccacctgcaa gtccct 16
<210> 97
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 97
ctctcctcag gccagg 16
<210> 98
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 98
cccaccacat tgcatc 16
<210> 99

<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 99
atggacccac cacatt 16
<210> 100
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 100
ttgcatggac ccacca 16
<210> 101
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 101
cgagaaccgg taaggg 16
<210> 102
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 102
cacagtagcc ccccaa 16
<210> 103
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 103
gtcacacagt agcccc 16
<210> 104
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 104
gcaaagtcac acagta 16
<210> 105
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 105
aggtcacaca gtttgg 16
<210> 106
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 106
gacatatgca aggtca 16
<210> 107
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 107
tccctcttgg tctctg 16
<210> 108
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp

<400> 108
cagtgtccct cttggt 16
<210> 109
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 109
ctgccagtgt ccctct 16
<210> 110
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 110
gtgatcctct gccagt 16
<210> 111
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 111
ctctgtgatc ctctgc 16
<210> 112
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 112
gggtctctgt gatcct 16
<210> 113
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 113
cagctctagg gcccat 16
<210> 114
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 114
cagccagctc tagggc 16
<210> 115
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 115
agtgggtgct caaaac 16
<210> 116
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 116
ttaataatgc ccccgt 16
<210> 117
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 117
cctggttaat aatgcc 16
<210> 118
<211> 16
<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 118
gagtgtgtta ggagct 16
<210> 119
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 119
tctctgagtg tgttag 16
<210> 120
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 120
cttgctctct gagtgt 16
<210> 121
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 121
agcatgctga gcaggt 16
<210> 122
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 122
ctgtagcatg ctgagc 16
<210> 123
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 123
aattcagtgg ctgctc 16
<210> 124
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 124
agagcaattc agtggc 16
<210> 125
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 125
cctcctcggg cacatt 16
<210> 126
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 126
ctatttagca gctacg 16
<210> 127
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 127
tcaactattt agcagc 16

<210> 128
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 128
taggttaccg ctgtca 16
<210> 129
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 129
ggacctaggt taccgc 16
<210> 130
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 130
cccactctgt gacaca 16
<210> 131
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 131
tgatgtccca ctctgt 16
<210> 132
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 132
gtcctgcagc ctctag 16
<210> 133
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 133
ccagcactgt cctgca 16
<210> 134
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 134
ttttttgctg gtttga 16
<210> 135
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 135
ccacttttt gctggt 16
<210> 136
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 136
caattccact tttttg 16
<210> 137
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>

<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 137
catctgtgca ctatcc 16
<210> 138
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 138
atggcatctg tgcact 16
<210> 139
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 139
cctctcacac gagcat 16
<210> 140
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 140
tctgcctctc acacga 16
<210> 141
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 141
ttcgacacag ggtagc 16
<210> 142
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 142
atgttttcga cacagg 16
<210> 143
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 143
tgggcatgtt ttcgac 16
<210> 144
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 144
gcatcttttc agtact 16
<210> 145
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 145
catcgcatct tttcag 16
<210> 146
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 146
gctgtcactg gagctc 16
<210> 147
<211> 16

<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 147
aagtcggaac catttt 16
<210> 148
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 148
gggacaagtc ggaacc 16
<210> 149
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 149
tccgccaggc cagtga 16
<210> 150
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 150
catctccgcc aggcca 16
<210> 151
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 151
gaagcatctc cgccag 16
<210> 152
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 152
gccttagaag catctc 16
<210> 153
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 153
accatgcctt agaagc 16
<210> 154
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 154
aatgtctgct tgcttg 16
<210> 155
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 155
aagataaatg tctgct 16
<210> 156
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 156

ggtctagaaa agttgg 16
<210> 157
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 157
gcaaaacagg tctaga 16
<210> 158
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 158
acccagaata aatatc 16
<210> 159
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 159
catctgccgt ccttcc 16
<210> 160
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 160
ccagcatctg ccgtcc 16
<210> 161
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 161
acttgtcaag caccac 16
<210> 162
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 162
agtgacttgt caagca 16

<210> 163
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 163
attgtaagtt cactca 16
<210> 164
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 164
ttgcattgta agttca 16
<210> 165
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 165
aaattgaatg aattgg 16
<210> 166
<211> 16

<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 166
ctggttttcc cagctc 16
<210> 167
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 167
acctctggtt ttccca 16
<210> 168
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 168
ttccacctct ggtttt 16
<210> 169
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 169
cttgtctgct ccaact 16
<210> 170
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 170
agctcttgtc tgctcc 16
<210> 171
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 171
attgagggaa aaaatc 16
<210> 172
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 172
cctgcaagtc cctgct 16
<210> 173
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 173
gccacctgca agtccc 16
<210> 174
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 174
attctctcct caggcc 16
<210> 175
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 175

gacccaccac attgca 16
<210> 176
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 176
catggaccca ccacat 16
<210> 177
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 177
gttgcatgga cccacc 16
<210> 178
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 178
agtagccccc caactt 16
<210> 179
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 179
acacagtagc ccccca 16
<210> 180
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 180
agtcacacag tagccc 16
<210> 181
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 181
cacacagttt gggtgt 16
<210> 182
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 182
atatgcaagg tcacac 16
<210> 183
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 183
agacatatgc aaggtc 16
<210> 184
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 184
tgtccctctt ggtctc 16
<210> 185
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 185
ccagtgtccc tcttgg 16
<210> 186
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 186
tctgccagtg tccctc 16
<210> 187
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 187
tgtgatcctc tgccag 16
<210> 188
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 188
tctctgtgat cctctg 16
<210> 189
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 189
tctagggccc atgctt 16
<210> 190
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 190
ccagctctag ggccca 16
<210> 191
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 191
ggcagccagc tctagg 16
<210> 192
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 192
cgcacagtgg gtgctc 16
<210> 193
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 193
ggttaataat gccccc 16
<210> 194
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 194
gcctggttaa taatgc 16
<210> 195

<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 195
ctgagtgtgt taggag 16
<210> 196
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 196
ctctctgagt gtgtta 16
<210> 197
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 197
tgctgagcag gtcctt 16
<210> 198
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 198
tagcatgctg agcagg 16
<210> 199
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 199
ttctgtagca tgctga 16
<210> 200
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 200
caattcagtg gctgct 16
<210> 201
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 201
acagagcaat tcagtg 16
<210> 202
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 202
actatttagc agctac 16
<210> 203
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 203
gtcaactatt tagcag 16
<210> 204
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp

<400> 204
ctaggttacc gctgtc 16
<210> 205
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 205
gggacctagg ttaccg 16
<210> 206
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 206
ctctgtgaca caaagc 16
<210> 207
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 207
gtcccactct gtgaca 16
<210> 208
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 208
gcactgtcct gcagcc 16
<210> 209
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 209
atccagcact gtcctg 16
<210> 210
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 210
ctttttgct ggtttg 16
<210> 211
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 211
tccacttttt tgctgg 16
<210> 212
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 212
tgtgcactat cctgta 16
<210> 213
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 213
gcatctgtgc actatc 16
<210> 214
<211> 16
<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 214
agatggcatc tgtgca 16
<210> 215
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 215
gcctctcaca cgagca 16
<210> 216
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 216
actctgcctc tcacac 16
<210> 217
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 217
ttttcgacac agggta 16
<210> 218
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 218
catgttttcg acacag 16
<210> 219
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 219
cttttcagta ctctat 16
<210> 220
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 220
cgcatctttt cagtac 16
<210> 221
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 221
tccatcgcat cttttc 16
<210> 222
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 222
cactggagct cctggg 16
<210> 223
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 223
ggctgtcact ggagct 16

<210> 224
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 224
caagtcggaa ccattt 16
<210> 225
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 225
agggacaagt cggaac 16
<210> 226
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 226
ctccgccagg ccagtg 16
<210> 227
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 227
gcatctccgc caggcc 16
<210> 228
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 228
agaagcatct ccgcca 16
<210> 229
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 229
atgccttaga agcatc 16
<210> 230
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 230
gaccatgcct tagaag 16
<210> 231
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 231
aaatgtctgc ttgctt 16
<210> 232
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 232
agaaaagttg gctgta 16
<210> 233
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>

<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 233
aggtctagaa aagttg 16
<210> 234
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 234
aagcaaaaca ggtcta 16
<210> 235
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 235
aacccagaat aaatat 16
<210> 236
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 236
cactctgtga cacaaa 16
<210> 237
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 237
tgtcccactc tgtgac 16
<210> 238
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 238
tgtcactgga gctcct 16
<210> 239
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 239
gggctgtcac tggagc 16
<210> 240
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 240
acaagtcgga accatt 16
<210> 241
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 241
gagggacaag tcggaa 16
<210> 242
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 242
tctccgccag gccagt 16
<210> 243
<211> 16

<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 243
agcatctccg ccaggc 16
<210> 244
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 244
tagaagcatc tccgcc 16
<210> 245
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 245
catgccttag aagcat 16
<210> 246
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 246
ccgaccatgc cttaga 16
<210> 247
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 247
taaatgtctg cttgct 16
<210> 248
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 248
ctagaaaagt tggctg 16
<210> 249
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 249
caggtctaga aaagtt 16
<210> 250
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 250
aaagcaaaac aggtct 16
<210> 251
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 251
tgccgtcctt cccacc 16
<210> 252
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 252

gcatctgccg tccttc 16
<210> 253
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 253
tcccagcatc tgccgt 16
<210> 254
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 254
gacttgtcaa gcacca 16
<210> 255
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 255
aagtgacttg tcaagc 16
<210> 256
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 256
cattgtaagt tcactc 16
<210> 257
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 257
cttgcattgt aagttc 16
<210> 258
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 258
tttcccagct ctgtat 16
<210> 259
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 259
tctggttttc ccagct 16
<210> 260
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 260
cacctctggt tttccc 16
<210> 261
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 261
cttccacctc tggttt 16
<210> 262
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 262
tcttgtctgc tccaac 16
<210> 263
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 263
tagctcttgt ctgctc 16
<210> 264
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 264
accctaggtg tacttt 16
<210> 265
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 265
acctgcaagt ccctgc 16
<210> 266
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 266
tgccacctgc aagtcc 16
<210> 267
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 267
cattctctcc tcaggc 16
<210> 268
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 268
ggacccacca cattgc 16
<210> 269
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 269
gcatggaccc accaca 16
<210> 270
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 270
tgttgcatgg acccac 16
<210> 271
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 271
cagtagcccc ccaact 16
<210> 272

<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 272
cacacagtag cccccc 16
<210> 273
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 273
aagtcacaca gtagcc 16
<210> 274
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 274
gtcacacagt ttgggt 16
<210> 275
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 275
catatgcaag gtcaca 16
<210> 276
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 276
tcagacatat gcaagg 16
<210> 277
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 277
gtgtccctct tggtct 16
<210> 278
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 278
gccagtgtcc ctcttg 16
<210> 279
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 279
cctctgccag tgtccc 16
<210> 280
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 280
ctgtgatcct ctgcca 16
<210> 281
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp

<400> 281
gtctctgtga tcctct 16
<210> 282
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 282
gctctagggc ccatgc 16
<210> 283
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 283
gccagctcta gggccc 16
<210> 284
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 284
agagaaatgc atgcta 16
<210> 285
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 285
ggcgcacagt gggtgc 16
<210> 286
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 286
tggttaataa tgcccc 16
<210> 287
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 287
ttgcctggtt aataat 16
<210> 288
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 288
tctgagtgtg ttagga 16
<210> 289
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 289
gctctctgag tgtgtt 16
<210> 290
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 290
catgctgagc aggtcc 16
<210> 291
<211> 16
<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 291
gtagcatgct gagcag 16
<210> 292
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 292
tcagtggctg ctctga 16
<210> 293
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 293
gcaattcagt ggctgc 16
<210> 294
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 294
tagttaacac acagaa 16
<210> 295
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 295
aactatttag cagcta 16
<210> 296
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 296
cgtcaactat ttagca 16
<210> 297
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 297
cctaggttac cgctgt 16
<210> 298
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 298
gcacagaccc tgactg 16
<210> 299
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 299
agcactgtcc tgcagc 16
<210> 300
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 300
ttttgctggt ttgaga 16

<210> 301
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 301
actttttgc tggttt 16
<210> 302
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 302
attccacttt tttgct 16
<210> 303
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 303
tctgtgcact atcctg 16
<210> 304
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 304
ggcatctgtg cactat 16
<210> 305
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 305
tcacacgagc attaag 16
<210> 306
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 306
tgcctctcac acgagc 16
<210> 307
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 307
tagacaggat caactc 16
<210> 308
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 308
gttttcgaca cagggt 16
<210> 309
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 309
gcatgttttc gacaca 16
<210> 310
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>

<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 310
atcttttcag tactct 16
<210> 311
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 311
tcgcatcttt tcagta 16
<210> 312
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 312
agcagctagg ccacag 16
<210> 313
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 313
aacttcaagg ccagct 16
<210> 314
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 314
ctgaactgaa cggcgg 16
<210> 315
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 315
ggcgaggaga cctaga 16
<210> 316
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 316
acgcaaggct agcacc 16
<210> 317
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 317
ggcaagcccg ctttct 16
<210> 318
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 318
ccctttaaa gattag 16
<210> 319
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 319
ccagagaaga aacatc 16
<210> 320
<211> 16

<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 320
aagaatctgg agctgc 16
<210> 321
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 321
cactgaggac caaatt 16
<210> 322
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 322
gctatataaa ggaata 16
<210> 323
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 323
catgagcaag tcactc 16
<210> 324
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 324
agtatagtag atgata 16
<210> 325
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 325
cgagaggtgg gtctcc 16
<210> 326
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 326
gtgaggtatc cccggc 16
<210> 327
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 327
gacatgcagg atcttg 16
<210> 328
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 328
gggaattcta tacaga 16
<210> 329
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 329

caccgaagat gtgaca 16
<210> 330
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 330
aagggaaagg cctgag 16
<210> 331
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 331
ccccacaggc agcctc 16
<210> 332
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 332
ccggaggaca gactag 16
<210> 333
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 333
tggtattcat ccgccc 16
<210> 334
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 334
agccaaacgg agctgg 16
<210> 335
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 335
aaaggaacag gctctt 16
<210> 336
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 336
ctctagggcc catgct 16
<210> 337
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 337
ggatacacag gctcgc 16
<210> 338
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 338
gatgatgtga ccactg 16
<210> 339
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 339
ggccagcaag gtgggc 16
<210> 340
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 340
tgctagtagg tctggg 16
<210> 341
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 341
ccaaaggaag acttca 16
<210> 342
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 342
atttaaagac tcaaag 16
<210> 343
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 343
acatttgtgg gagagg 16
<210> 344
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 344
cgtcctcctc gggcac 16
<210> 345
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 345
tcacacttgc tggcct 16
<210> 346
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 346
atcccggccg ctgacc 16
<210> 347
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 347
gctggcaccc ttggcc 16
<210> 348
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 348
aagacataaa gacatc 16
<210> 349

<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 349
cagaaggtta ttgatt 16
<210> 350
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 350
tgctagttat taagca 16
<210> 351
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 351
cagtaacagc tctttt 16
<210> 352
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 352
ccttattatc cctttc 16
<210> 353
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 353
caacatcaaa ttctgc 16
<210> 354
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 354
ttccgaataa actcca 16
<210> 355
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 355
acctcgggag ctgagg 16
<210> 356
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 356
gatggaggtt tcgagc 16
<210> 357
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 357
tatcaagtgg ttctaa 16
<210> 358
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp

<400> 358
caccaatgat gtcctc 16
<210> 359
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 359
tcttatcggc caggtg 16
<210> 360
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 360
tggcagagaa gtggat 16
<210> 361
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 361
ccatacagtc ctgcaa 16
<210> 362
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 362
gagcagctca gcagct 16
<210> 363
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 363
tacagaagag ctggag 16
<210> 364
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 364
acacagagtg gtttca 16
<210> 365
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 365
ctgcagttgg cctggg 16
<210> 366
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 366
gtggcagtgg acacgg 16
<210> 367
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 367
aggagaagta aggtca 16
<210> 368
<211> 16
<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 368
gggcatgttt tcgaca 16
<210> 369
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 369
ttccacccag agatgg 16
<210> 370
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 370
cggtatggtg gtggca 16
<210> 371
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 371
gggcaagtgg atccaa 16
<210> 372
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 372
ccacacttca tttctc 16
<210> 373
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 373
gcaggccacg gtcacc 16
<210> 374
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 374
ttaaagctca gcccca 16
<210> 375
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 375
ccccggaaag gcggaa 16
<210> 376
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 376
ccgagcacag ctcgac 16
<210> 377
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 377
acggacatcg gcacat 16

<210> 378
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 378
ggcacggaac aagagc 16
<210> 379
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 379
acctttcaca ctcacc 16
<210> 380
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 380
tgccatccag aaagct 16
<210> 381
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp

<400> 381
caccttgggg tgttgc 16

<210> 382
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp

<400> 382
ccactgcaca ctgccg 16

<210> 383
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp

<400> 383
tggttccagg tttctt 16

<210> 384
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp

<400> 384
cctgctgtgt gagctt 16

<210> 385
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp

<400> 385
cttcagagcc agccca 16

<210> 386
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 386
ccgagcttcc tggtct 16
<210> 387
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 387
gggtgataac ggaaaa 16
<210> 388
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 388
aaagataaat gtctgc 16
<210> 389
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 389
cccagaataa atatct 16
<210> 390
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 390
ctccaggctc agaccc 16
<210> 391
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 391
gcccatgagg gccagg 16
<210> 392
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 392
aacgcaaggc tagcac 16
<210> 393
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 393
ctataatggc aagccc 16
<210> 394
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp

<400> 394
cgtagggacg attgtc 16
<210> 395
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 395
atgaacttga ggaggc 16
<210> 396
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 396
ttggaagaat ctggag 16
<210> 397
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 397
caacactgag gaccaa 16
<210> 398
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 398
ggcaacactt cttaaa 16
<210> 399
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 399
gtgcagccat gagcaa 16
<210> 400
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 400
acagagtata gtagat 16
<210> 401
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 401
tgcgagaggt gggtct 16
<210> 402
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 402
ggtgaggtat ccccgg 16
<210> 403
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 403
agacatgcag gatctt 16
<210> 404
<211> 16
<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 404
tcaaatgaag atagac 16
<210> 405
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 405
gaatacccag tcccct 16
<210> 406
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 406
ctcaagggaa aggcct 16
<210> 407
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 407
catggcagcg gtgaac 16
<210> 408
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 408
gatcaaacct gtcccc 16
<210> 409
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 409
tgcagaccgt tttcca 16
<210> 410
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 410
ggaaaggaac aggctc 16
<210> 411
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 411
tttgagggcg gcagcc 16
<210> 412
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 412
tgctggatac acaggc 16
<210> 413
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 413
tgtacctggg ttctgc 16

<210> 414
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 414
cactagatat tgagct 16
<210> 415
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 415
ctatgctagt aggtct 16
<210> 416
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 416
ggccaaagga agactt 16
<210> 417
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 417
ctgcaagaaa gacaac 16
<210> 418
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 418
caccaggctg cctccg 16
<210> 419
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 419
ccgtcctcct cgggca 16
<210> 420
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 420
catcagacgg ccgtgc 16
<210> 421
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 421
gtcacacttg ctggcc 16
<210> 422
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 422
gcatcccggc cgctga 16
<210> 423
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>

<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 423
gcgcatgctg gcaccc 16
<210> 424
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 424
gataacataa caaaag 16
<210> 425
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 425
gcagaaggtt attgat 16
<210> 426
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 426
acagctgcta gttatt 16
<210> 427
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 427
tgctactgtc aacagt 16
<210> 428
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 428
caataacctt attatc 16
<210> 429
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 429
agagaacaga ctgagg 16
<210> 430
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 430
ggcttttccg aataaa 16
<210> 431
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 431
ggcagaggac gcaggg 16
<210> 432
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 432
actattcggt gtatca 16
<210> 433
<211> 16

<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 433
gctggaggca ccaatg 16
<210> 434
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 434
gtcttatcgg ccaggt 16
<210> 435
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 435
tgacatcttt ggcaga 16
<210> 436
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 436
accatacagt cctgca 16
<210> 437
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 437
gaaactggag cagctc 16
<210> 438
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 438
cattgaaaat ccatcc 16
<210> 439
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 439
cccaaggaag actgtt 16
<210> 440
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 440
cctcagctgg tggagc 16
<210> 441
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 441
ggtggcagtg gacacg 16
<210> 442
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 442

aggtaatacc tttttc 16
<210> 443
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 443
caccatccct tgatgc 16
<210> 444
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 444
gaaaacacca tctttc 16
<210> 445
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 445
ggcggtatgg tggtgg 16
<210> 446
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 446
acccagggca agtgga 16
<210> 447
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 447
ccccacccac acttca 16
<210> 448
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 448
tcgcaggcca cggtca 16
<210> 449
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 449
ttttaaagct cagccc 16
<210> 450
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 450
agcagccccg gaaagg 16
<210> 451
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 451
acccgagcac agctcg 16
<210> 452
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 452
ccacggacat cggcac 16
<210> 453
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 453
tggcacggaa caagag 16
<210> 454
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 454
ggccatcagc accttt 16
<210> 455
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 455
ctagatgcca tccaga 16
<210> 456
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 456
ggccaccttt gggtgt 16
<210> 457
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 457
gtgcatgcac cactgc 16
<210> 458
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 458
ctggttccag gtttct 16
<210> 459
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 459
tcctgctgtg tgagct 16
<210> 460
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 460
gaagaggctt ggcttc 16
<210> 461
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 461
accgagcttc ctggtc 16
<210> 462

<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 462
ggcctgggtg ataacg 16
<210> 463
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 463
ccaaaagata aatgtc 16
<210> 464
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 464
tacaaaaccc agaata 16
<210> 465
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 465
caacttcaag gccagc 16
<210> 466
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 466
gatgacctcg ggagct 16
<210> 467
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 467
caccagagcc ccatcg 16
<210> 468
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 468
ctgggagccg ctgctg 16
<210> 469
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 469
tggcagcggc caccag 16
<210> 470
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 470
ggccaggccg tcctcc 16
<210> 471
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp

<400> 471
ccgcaccttg gcgcag 16
<210> 472
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 472
gaaacagatg gaatac 16
<210> 473
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 473
acccagcaca ctcaga 16
<210> 474
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 474
gtactctgtg cagtgg 16
<210> 475
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 475
gagtagaaca gagtcc 16
<210> 476
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 476
ttaataatca gccttc 16
<210> 477
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 477
tacaaatgca ggcaga 16
<210> 478
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 478
ctcgacaaca ggtttt 16
<210> 479
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 479
aggaacatga tgacat 16
<210> 480
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 480
ctgcaggcgg cgggca 16
<210> 481
<211> 16
<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 481
atcttggtga ggtatc 16
<210> 482
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 482
atggaagaca tgcagg 16
<210> 483
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 483
taaaatgact caggct 16
<210> 484
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 484
catcaagtta gaggcc 16
<210> 485
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 485
tatacgggta ccttct 16
<210> 486
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 486
gctcagtgca aactgc 16
<210> 487
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 487
ctcgatgtag tcgaca 16
<210> 488
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 488
cccgagaagt ggaaac 16
<210> 489
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 489
ccaagatccc acgaga 16
<210> 490
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 490
gagaaagtgg tcctgc 16

<210> 491
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 491
cagcaataac tgattt 16
<210> 492
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 492
cgcctgagaa gctcag 16
<210> 493
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 493
ccacacaacg cacatc 16
<210> 494
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 494
gaccaaacag tgctcg 16
<210> 495
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 495
ctacaaagac cttttc 16
<210> 496
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 496
taggagaaag taggga 16
<210> 497
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 497
gaatatcaat atctaa 16
<210> 498
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 498
tcccggtggt cactct 16
<210> 499
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 499
gggtcccgtc ctcctc 16
<210> 500
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>

<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 500
ccacatgaga aagacc 16
<210> 501
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 501
catgactgtc acactt 16
<210> 502
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 502
tggccacgcc ggcatc 16
<210> 503
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 503
tggcagttga gcacgc 16
<210> 504
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 504
gtctagaaaa agtcct 16
<210> 505
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 505
ccgtgccagg tcatgc 16
<210> 506
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 506
ctgggataca gacacc 16
<210> 507
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 507
aattaaaaga ctccat 16
<210> 508
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 508
tattagcaat tacacc 16
<210> 509
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 509
ttacaggcac agagtg 16
<210> 510
<211> 16

<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 510
ctgtacccac ccgcca 16
<210> 511
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 511
aacaagattc cttccc 16
<210> 512
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 512
ggcagaactc tggcac 16
<210> 513
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 513
cccaaagtcc ccaggg 16
<210> 514
<211> 16
<212> AND
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 514
ggtgaaagat ggtgat 16
<210> 515
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 515
catcatggct gcaatg 16
<210> 516
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 516
gggaaccagg cctcat 16
<210> 517
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 517
tgctgaccat acagtc 16
<210> 518
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 518
gtgcactatc ctgtag 16
<210> 519
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 519

caaagacgga aatggg 16
<210> 520
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 520
gcacctggca atggcg 16
<210> 521
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 521
cgggtcccca tgctgg 16
<210> 522
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 522
tgcttagcac tcatca 16
<210> 523
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 523
cctacatgcc agcctg 16
<210> 524
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 524
aaagagatgc tggcct 16
<210> 525
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 525
gcacaggcgg cttgtg 16
<210> 526
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 526
ccatatttat gcacat 16
<210> 527
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 527
tttcagtact ctatat 16
<210> 528
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 528
aacggctgtc acggcc 16
<210> 529
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 529
agagagggac aagtcg 16
<210> 530
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 530
ttccaggcaa ggaggc 16
<210> 531
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 531
ggcagcaccc gagcac 16
<210> 532
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 532
ataaaagtca ttctgc 16
<210> 533
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 533
attgaatgcc tggcac 16
<210> 534
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 534
ccacagttag ctggag 16
<210> 535
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 535
gctcaggaaa ccaagg 16
<210> 536
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 536
ctgccgagtc agtcct 16
<210> 537
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 537
tgccgggtag tggagc 16
<210> 538
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 538
cccctctggt tccagg 16
<210> 539

<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 539
gctcagttcc tgctgt 16
<210> 540
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 540
agccgggtga agtaag 16
<210> 541
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 541
cactcaccga gcttcc 16
<210> 542
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 542
ccttagaagc atctcc 16
<210> 543
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 543
gtaaaaaggc aacaga 16
<210> 544
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 544
cgccaccaga gcccca 16
<210> 545
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 545
cggaatcctg gctggg 16
<210> 546
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 546
tagcaccagc tcctcg 16
<210> 547
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 547
tgctcgggtg cttcgg 16
<210> 548
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp

<400> 548
ggctgcgggt tcgccc 16
<210> 549
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 549
cgagaatacc tccgcc 16
<210> 550
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 550
gctgagtaag gacttg 16
<210> 551
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 551
ttccgctaaa taaaaa 16
<210> 552
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 552
tcagagtaga acagag 16
<210> 553
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 553
gagggaggtg ccaagc 16
<210> 554
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 554
ctacaaatgc aggcag 16
<210> 555
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 555
aactacgggc cacact 16
<210> 556
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 556
acggatcctg gcccca 16
<210> 557
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 557
cccggcgggc agcctg 16
<210> 558
<211> 16
<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 558
gatcttggtg aggtat 16
<210> 559
<211> 16
212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 559
ggccatggaa gacatg 16
<210> 560
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 560
ctagagtcat gctttt 16
<210> 561
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 561
gtggagaatc agtgtg 16
<210> 562
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 562
ttgaagtcca gctctc 16
<210> 563
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 563
gcaattcggt ttgtcc 16
<210> 564
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 564
agacagagga gtcctc 16
<210> 565
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 565
gatcatttaa ggcaag 16
<210> 566
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 566
tcccaagatc ccacga 16
<210> 567
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 567
caagagaagc ttctcc 16

<210> 568
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 568
ctacagcaat aactga 16
<210> 569
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 569
gagcagggag ctcatt 16
<210> 570
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 570
ctagaagaca gcacag 16
<210> 571
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 571
ccgacctgaa gacatc 16
<210> 572
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 572
gcccaccgca taatcc 16
<210> 573
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 573
gacaaaggtt agggta 16
<210> 574
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 574
tgaatatcaa tatcta 16
<210> 575
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 575
cctcgatttc ccggtg 16
<210> 576
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 576
gcgggtcccg tcctcc 16
<210> 577
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>

<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 577
gaccacatga gaaaga 16
<210> 578
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 578
tgccatgact gtcaca 16
<210> 579
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 579
cttggccacg ccggca 16
<210> 580
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 580
gctaaccgtg cccttc 16
<210> 581
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 581
cagtaaggga gagaac 16
<210> 582
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 582
cccgtgccag gtcatg 16
<210> 583
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 583
agctgctagt tattta 16
<210> 584
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 584
gaaacaggga cagttg 16
<210> 585
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 585
ggaagatatt agcaat 16
<210> 586
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 586
cttacaggca cagagt 16
<210> 587
<211> 16

<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 587
gaggacgcgg ctgtac 16
<210> 588
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 588
gtggaacaag attcct 16
<210> 589
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 589
aggcagaact ctggca 16
<210> 590
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 590
ccaaagttgg tcccca 16
<210> 591
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 591
agcatcatgg ctgcaa 16
<210> 592
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 592
cctcagggaa ccaggc 16
<210> 593
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 593
tgccatcctg cttacc 16
<210> 594
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 594
tgtgctgacc atacag 16
<210> 595
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 595
caccaaaatg ctgcaa 16
<210> 596
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 596

ggccttagag tcaaag 16
<210> 597
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 597
agcacctggc aatggc 16
<210> 598
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 598
gacacgggtc cccatg 16
<210> 599
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 599
actaagctaa gtgctt 16
<210> 600
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 600
gcaaaatggt gctctt 16
<210> 601
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 601
acctagaaac aactca 16
<210> 602
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 602
cagcacaggc ggcttg 16
<210> 603
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 603
atgcatattg catttc 16
<210> 604
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 604
ggccagacca cactcc 16
<210> 605
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 605
ggcaacggct gtcacg 16
<210> 606
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 606
tgagagaggg acaagt 16
<210> 607
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 607
agtgagtgag ttccag 16
<210> 608
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 608
tggcagcacc cgagca 16
<210> 609
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 609
ctcaataaaa gtcatt 16
<210> 610
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 610
gaggattgaa tgcctg 16
<210> 611
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 611
ctccacagtt agctgg 16
<210> 612
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 612
gtaaaggtgg ctcagg 16
<210> 613
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 613
actgccgagt cagtcc 16
<210> 614
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 614
gtgtaccctg ccgggt 16
<210> 615
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 615
ccccctctgg ttccag 16
<210> 616

<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 616
tggctcagtt cctgct 16
<210> 617
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 617
gcccagccgg gtgaag 16
<210> 618
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 618
atcactcacc gagctt 16
<210> 619
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 619
tgccttagaa gcatct 16
<210> 620
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 620
ctgtaaaaag gcaaca 16
<210> 621
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 621
gatcacgcca ccagag 16
<210> 622
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 622
cgcggaatcc tggctg 16
<210> 623
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 623
ctagcaccag ctcctc 16
<210> 624
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 624
ggctgtggtt ccgtgc 16
<210> 625
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp

<400> 625
aaacagcacc gcaccg 16
<210> 626
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 626
ccgcacacgg tcggca 16
<210> 627
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 627
gaacaaggaa gagggc 16
<210> 628
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 628
caaagaccca tctgaa 16
<210> 629
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 629
tcatgaatca agtcca 16
<210> 630
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 630
gcagagatca atcaca 16
<210> 631
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 631
tcccatccag atgctc 16
<210> 632
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 632
attcaggcaa aaatgg 16
<210> 633
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 633
tccccggcgg gcagcc 16
<210> 634
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 634
ggatcttggt gaggta 16
<210> 635
<211> 16
<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 635
aagaaggcca tggaag 16
<210> 636
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 636
tgccattccc aaaaag 16
<210> 637
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 637
caaaggaatt ttggac 16
<210> 638
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 638
tgccatgtgg agaatc 16
<210> 639
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 639
tcgaacccag gctggt 16
<210> 640
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 640
catgacataa cagcac 16
<210> 641
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 641
aaagacagag gagtcc 16
<210> 642
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 642
aaagaggatc atttaa 16
<210> 643
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 643
caagaacgac aaagct 16
<210> 644
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 644
ggacacggaa gaggca 16

<210> 645
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 645
acagagaaat gcatgc 16
<210> 646
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 646
ctctatcttc caaacc 16
<210> 647
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 647
atacaggctt atctag 16
<210> 648
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 648
caataggcat ctacca 16
<210> 649
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 649
aggacttaca gcccac 16
<210> 650
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 650
gcccatgcag gacaaa 16
<210> 651
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 651
tatgaatatc aatatc 16
<210> 652
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 652
catgaccctg ccctcg 16
<210> 653
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 653
gaagcgggtc ccgtcc 16
<210> 654
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>

<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 654
acacaaggac cacatg 16
<210> 655
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 655
tgccaggtgg gtgcca 16
<210> 656
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 656
ccttggccac gccggc 16
<210> 657
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 657
ccgctaaccg tgccct 16
<210> 658
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 658
cttgagctgt gcgacc 16
<210> 659
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 659
ccccgtgcca ggtcat 16
<210> 660
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 660
acaacagcca cattta 16
<210> 661
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 661
tgtgaaacag ggacag 16
<210> 662
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 662
taatatatac atccta 16
<210> 663
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 663
ccttacaggc acagag 16
<210> 664
<211> 16

<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 664
gttgaggacg cggctg 16
<210> 665
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 665
ccaacgcgcg cgcgcg 16
<210> 666
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 666
gaaaatctga ctgccc 16
<210> 667
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 667
ggccaaagtt ggtccc 16
<210> 668
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 668
agacagcatc atggct 16
<210> 669
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 669
tcagtacccg ctggtc 16
<210> 670
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 670
ggtcacacag acctcc 16
<210> 671
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 671
cccgagtgtg ctgacc 16
<210> 672
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 672
ttccaccaaa atgctg 16
<210> 673
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 673

cagcacctgg caatgg 16
<210> 674
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 674
ggacacgggt ccccat 16
<210> 675
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 675
ggcaagccca gcctcc 16
<210> 676
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 676
aacgatagct agaatt 16
<210> 677
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 677
tggtagggtt gtggtt 16
<210> 678
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 678
gcaagagcta ggaaac 16
<210> 679
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 679
ctcagcacag gcggct 16
<210> 680
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 680
atgcatgcat attgca 16
<210> 681
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 681
cttcagactc cagcct 16
<210> 682
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 682
gatggcaacg gctgtc 16
<210> 683
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 683
gctgagagag ggacaa 16
<210> 684
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 684
ccagagtgag tgagtt 16
<210> 685
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 685
ctggcagcac ccgagc 16
<210> 686
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 686
gctcaataaa agtcat 16
<210> 687
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 687
acctgaggat tgaatg 16
<210> 688
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 688
aatcagggag ccccca 16
<210> 689
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 689
gagtaaaggt ggctca 16
<210> 690
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 690
cactgccgag tcagtc 16
<210> 691
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 691
gcgaatgtgt accctg 16
<210> 692
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 692
cgccccctct ggttcc 16
<210> 693

<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 693
ctggctcagt tcctgc 16
<210> 694
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 694
aaatgaggag cccagc 16
<210> 695
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 695
tgccatcact caccga 16
<210> 696
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 696
ccccgaccat gcctta 16
<210> 697
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 697
ggctgtaaaa aggcaa 16
<210> 698
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 698
gcagatcacg ccacca 16
<210> 699
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 699
gcgcgcggaa tcctgg 16
<210> 700
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 700
gctagcacca gctcct 16
<210> 701
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 701
tggaaggtgg ctgtgg 16
<210> 702
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp

<400> 702
ccgagaggaa acagca 16
<210> 703
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 703
agcaaactcg ccccgc 16
<210> 704
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 704
ggctcaggga acaagg 16
<210> 705
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 705
caccatcatc gctgaa 16
<210> 706
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 706
gcagacatac ctgctt 16
<210> 707
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 707
ctacatgtgc agagat 16
<210> 708
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 708
ataaatctcc catcca 16
<210> 709
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 709
tttcaaatgt gccatt 16
<210> 710
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 710
atccccggcg ggcagc 16
<210> 711
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 711
aggatcttgg tgaggt 16
<210> 712
<211> 16

<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 712
cgccactcat cttcac 16
<210> 713
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 713
ggcctactaa gcacag 16
<210> 714
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 714
ttcaaaggaa ttttgg 16
<210> 715
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 715
acccaggtcc agactc 16
<210> 716
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 716
ggttagacag ccaata 16
<210> 717
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 717
ctaaatcatg acataa 16
<210> 718
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 718
gcaaagacag aggagt 16
<210> 719
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp

<400> 719
tccaaggtaa gtgcag 16
<210> 720
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 720
gacaagaacg acaaag 16
<210> 721
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>

<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 721
gacaatgaag aggaga 16
<210> 722
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 722
ctcaatacct gacaga 16
<210> 723
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 723
tggtaaaagc ccccac 16
<210> 724
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 724
atacattggc agacag 16
<210> 725
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 725
actcatcaat aggcat 16
<210> 726
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 726
catcacagga cttaca 16
<210> 727
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 727
caagagactc actggg 16
<210> 728
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 728
tgccaagaag gaccca 16
<210> 729
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 729
gaccatgacc ctgccc 16
<210> 730
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 730
tggaagcggg tcccgt 16
<210> 731
<211> 16

<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 731
tgctcgacga acacaa 16
<210> 732
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 732
cgctgaccac ccctgc 16
<210> 733
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 733
cccttggcca cgccgg 16
<210> 734
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 734
tgccgctaac cgtgcc 16
<210> 735
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 735
gtggaagtca agctgc 16
<210> 736
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp

<400> 736
gccccgtgcc aggtca 16
<210> 737
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 737
taggagacag ctagtg 16
<210> 738
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 738
cacaaacttg aacaga 16
<210> 739
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 739
cttaatatat acatcc 16
<210> 740
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>

<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 740
gccaaggtca cccctt 16
<210> 741
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 741
gaccagcacg acccca 16
<210> 742
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 742
acctaggtta ccgctg 16
<210> 743
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 743
aggaaaatct gactgc 16
<210> 744
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 744
acacagcggc caaagt 16
<210> 745
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 745
gcagacagca tcatgg 16
<210> 746
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 746
ggtcagtacc cgctgg 16
<210> 747
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 747
cctatttaag gtggcg 16
<210> 748
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 748
cgtgtaggcc ccgagt 16
<210> 749
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 749
cagaaatgcc tgcccc 16
<210> 750
<211> 16

<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 750
gcagcacctg gcaatg 16
<210> 751
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 751
tggacacggg tcccca 16
<210> 752
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 752
cctcacccca gggcaa 16
<210> 753
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 753
gtaacgatag ctagaa 16
<210> 754
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 754
tgaacatggt agggtt 16
<210> 755
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 755
aggcaagagc taggaa 16
<210> 756
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 756
acgcactggt tgggct 16
<210> 757
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 757
gttaaataga tcagag 16
<210> 758
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 758
ccccatagcc tgcccc 16
<210> 759
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 759

gcagatggca acggct 16
<210> 760
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 760
ccatggaggg ctgaga 16
<210> 761
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 761
acccagagtg agtgag 16
<210> 762
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 762
gctggcagca cccgag 16
<210> 763
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 763
agctcaataa aagtca 16
<210> 764
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 764
gaagaatcct gcctcc 16
<210> 765
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 765
ttaatcaggg agcccc 16
<210> 766
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 766
gcagagtaaa ggtggc 16
<210> 767
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 767
acactgccga gtcagt 16
<210> 768
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 768
gtgcgaatgt gtaccc 16
<210> 769
<211> 16
<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 769
ggcaggcacg cccccct 16
<210> 770
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 770
tctggctcag ttcctg 16
<210> 771
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 771
aaaaatgagg agccca 16
<210> 772
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 772
ttccatgcct gcaggc 16
<210> 773
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 773
ggacagttgt tggccc 16
<210> 774
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 774
gaaaagttgg ctgtaa 16
<210> 775
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 775
accttctagg gtgtgg 16
<210> 776
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 776
ctgaagttca ggagca 16
<210> 777
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 777
ggctagcacc agctcc 16
<210> 778
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 778
cgcagcggtg gaaggt 16

<210> 779
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 779
gcgaagagcc ctcggc 16
<210> 780
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 780
gggaagaagc ttccca 16
<210> 781
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 781
agaaagtcaa aggctc 16
<210> 782
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 782
gacaccatca tcgctg 16
<210> 783
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 783
ggcagacata cctgct 16
<210> 784
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 784
ggccttaagc tgcttt 16
<210> 785
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 785
atataaatct cccatc 16
<210> 786
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 786
tcacatggtt atataa 16
<210> 787
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 787
tatccccggc gggcag 16
<210> 788
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>

<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 788
caggatcttg gtgagg 16
<210> 789
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 789
cagcaggtcg ccactc 16
<210> 790
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 790
agcaatgggc ctacta 16
<210> 791
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 791
agcaacagct tcaaag 16
<210> 792
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 792
ctgattaacc catggg 16
<210> 793
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 793
ttacagatag aggaat 16
<210> 794
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 794
ggacatggag tgaagc 16
<210> 795
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 795
gggcaaagac agagga 16
<210> 796
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 796
ggtagagtca ccatca 16
<210> 797
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 797
tctcacagca acctgt 16
<210> 798
<211> 16

<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 798
tcctaacccc cacaac 16
<210> 799
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 799
tgcagggcta aaatca 16
<210> 800
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 800
ggcaggtggg cctggt 16
<210> 801
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 801
ggatacattg gcagac 16
<210> 802
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 802
gtgttaggag ctttca 16
<210> 803
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 803
agacacatca caggac 16
<210> 804
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 804
aagaagcagg cactgg 16
<210> 805
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 805
aaggaaaggg aggcct 16
<210> 806
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 806
tcgaagtcgg tgacca 16
<210> 807
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 807

tgtggaagcg ggtccc 16
<210> 808
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 808
gccgctgacc acccct 16
<210> 809
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 809
acccttggcc acgccg 16
<210> 810
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 810
tatgagggtg ccgcta 16
<210> 811
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 811
acttacctat gagggt 16
<210> 812
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 812
ggcttacagt ggaagt 16
<210> 813
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 813
tgccccgtgc caggtc 16
<210> 814
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 814
ccaggagccg tggcca 16
<210> 815
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 815
acacaaactt gaacag 16
<210> 816
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 816
tcttaatata tacatc 16
<210> 817
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 817
gaacaaagcc aaggtc 16
<210> 818
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 818
ggtgaccagc acgacc 16
<210> 819
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 819
ccttgatagg ccaggg 16
<210> 820
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 820
tcccactcaa atgtcc 16
<210> 821
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 821
ccacacagcg gccaaa 16
<210> 822
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 822
cggcagacag catcat 16
<210> 823
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 823
ggcagggcgg ccacca 16
<210> 824
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 824
aaaatattgc acagcc 16
<210> 825
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 825
ggccatccgt gtaggc 16
<210> 826
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 826
agcattaaga ccccat 16
<210> 827

<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 827
ggcagcacct ggcaat 16
<210> 828
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 828
gtggacacgg gtcccc 16
<210> 829
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 829
agaaagagac ccctcc 16
<210> 830
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 830
aaacaatagt aacgat 16
<210> 831
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 831
tctgaacatg gtaggg 16
<210> 832
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 832
gcccatcccc atcaga 16
<210> 833
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 833
gggcatggca gcagga 16
<210> 834
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 834
cttcagcatg cagctc 16
<210> 835
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 835
tgaaactgat ggcccc 16
<210> 836
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp

<400> 836
cagcagatgg caacgg 16
<210> 837
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 837
ggccatggag ggctga 16
<210> 838
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 838
aggcacccag agtgag 16
<210> 839
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 839
agctggcagc acccga 16
<210> 840
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 840
gaacaagagc tcaata 16
<210> 841
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 841
gggaagaatc ctgcct 16
<210> 842
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 842
cattaatcag ggagcc 16
<210> 843
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 843
gagcagagta aaggtg 16
<210> 844
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 844
cacactgccg agtcag 16
<210> 845
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 845
aggtttcttc ctctgt 16
<210> 846
<211> 16
<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 846
gagcttggca ggcacg 16
<210> 847
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 847
ttctggctca gttcct 16
<210> 848
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 848
gtaaaaatga ggagcc 16
<210> 849
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 849
aaaaagttcc atgcct 16
<210> 850
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 850
ggagggacag ttgttg 16
<210> 851
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 851
tagaaaagtt ggctgt 16
<210> 852
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 852
ttgctggcct gtctgt 16
<210> 853
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 853
gcctatgagg gtgccg 16
<210> 854
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 854
tgccaacctg ccccat 16
<210> 855
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 855
cggaaacctt ctaggg 16

<210> 856
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 856
agctgaagtt caggag 16
<210> 857
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 857
aggctagcac cagctc 16
<210> 858
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 858
tggcgcagcg gtggaa 16
<210> 859
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 859
ccactacccg tcctcc 16
<210> 860
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 860
cgggaagaag cttccc 16
<210> 861
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 861
ccccacaaca tccctc 16
<210> 862
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 862
aaagaactgt ggacat 16
<210> 863
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 863
aggcagacat acctgc 16
<210> 864
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 864
ctgcaagctc tccagg 16
<210> 865
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>

<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 865
caagagtgac ggttat 16
<210> 866
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 866
tattattcac atggtt 16
<210> 867
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 867
gtatccccgg cgggca 16
<210> 868
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 868
gcaggatctt ggtgag 16
<210> 869
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 869
ctccagcagg tcgcca 16
<210> 870
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 870
atacatactt gctgtc 16
<210> 871
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 871
tggatagcaa cagctt 16
<210> 872
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 872
tgctgagctg attaac 16
<210> 873
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 873
aattattata actggt 16
<210> 874
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 874
gggcaggatg gacatg 16
<210> 875
<211> 16

<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 875
ttccacggga tgctct 16
<210> 876
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 876
ttaaaggatc tggtcc 16
<210> 877
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 877
gtgtatgcaa agtcac 16
<210> 878
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 878
agggaacagt ggctgc 16
<210> 879
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 879
ttattgaatg gtaaga 16
<210> 880
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 880
ctgcaagcat ggccag 16
<210> 881
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 881
acaactggat acattg 16
<210> 882
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 882
cactttggtt tcttct 16
<210> 883
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 883
cttatggctt cggtca 16
<210> 884
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 884

agataccagg agggct 16
<210> 885
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 885
atagacaagg aaaggg 16
<210> 886
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 886
cacattctcg aagtcg 16
<210> 887
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 887
ggccgctgac cacccc 16
<210> 888
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 888
cacccttggc cacgcc 16
<210> 889
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 889
atggagagag accagc 16
<210> 890
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 890
caccagagcc agtgtt 16
<210> 891
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 891
ctgccccgtg ccaggt 16
<210> 892
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 892
tgtcaaatga ggtgtg 16
<210> 893
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 893
atgagaaggg cacact 16
<210> 894
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 894
aactcttaat atatac 16
<210> 895
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 895
aggaacaaag ccaagg 16
<210> 896
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 896
cggcagcggt gaccag 16
<210> 897
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 897
gccttgatag gccagg 16
<210> 898
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 898
agagaaagga gcccaa 16
<210> 899
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 899
gtccacacag cggcca 16
<210> 900
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 900
ggctcggcag acagca 16
<210> 901
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 901
ggcttaaaga acatac 16
<210> 902
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 902
ggcgacggct gtggcc 16
<210> 903
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 903
gagcattaag acccca 16
<210> 904

<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 904
aggcagcacc tggcaa 16
<210> 905
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 905
agtggacacg ggtccc 16
<210> 906
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 906
tcacacttgt gaggac 16
<210> 907
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 907
aaagcaacgg gtgatg 16
<210> 908
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 908
gtaagatgga aagaga 16
<210> 909
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 909
ctgggatgct ccgtct 16
<210> 910
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 910
tgcattccag acctgg 16
<210> 911
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 911
tgctaacaac cttcag 16
<210> 912
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 912
taccatgcca gtgcca 16
<210> 913
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp

<400> 913
cggcagcaga tggcaa 16
<210> 914
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 914
tgccaggcca tggagg 16
<210> 915
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 915
ggaggaggca cccaga 16
<210> 916
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 916
gagcagctgg cagcac 16
<210> 917
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 917
ggaacaagag ctcaat 16
<210> 918
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 918
atccatggga agaatc 16
<210> 919
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp

<400> 919
ctccattaat caggga 16
<210> 920
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp

<400> 920
atagagcaga gtaaag 16
<210> 921
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 921
gcacactgcc gagtca 16
<210> 922
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 922
caggtttctt cctctg 16
<210> 923

<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 923
gtgagcttgg caggca 16
<210> 924
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 924
tttctggctc agttcc 16
<210> 925
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 925
ccgtaaaaat gaggag 16
<210> 926
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 926
ggaaaaagtt ccatgc 16
<210> 927
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 927
aaggagggac agttgt 16
<210> 928
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 928
tctagaaaag ttggct 16
<210> 929
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp

<400> 929
acggatcctt ggcgca 16
<210> 930
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 930
tcaaggccag ctccag 16
<210> 931
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 931
acttgctggc ctgtct 16
<210> 932
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 932
ctccaggcct atgagg 16
<210> 933
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 933
tgcggaaacc ttctag 16
<210> 934
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 934
gaggactgtg caggag 16
<210> 935
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 935
aaggctagca ccagct 16
<210> 936
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 936
ggatatcctg gcagtg 16
<210> 937
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 937
gaaaaagcta gtggtc 16
<210> 938
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 938
cttgaaatgc cctttc 16
<210> 939
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 939
tacatttcag acggtg 16
<210> 940
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 940
attatagcag ccacta 16
<210> 941
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 941
atttattcag ctcatg 16
<210> 942

<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 942
tgggaaagtc aagagt 16
<210> 943
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 943
gccaactatt attatt 16
<210> 944
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 944
ggtatccccg gcgggc 16
<210> 945
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 945
tgcaggatct tggtga 16
<210> 946
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 946
gataagtgct caatac 16
<210> 947
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 947
ctggatagca acagct 16
<210> 948
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 948
cgccacaggc cttggt 16
<210> 949
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 949
ccaattatta taactg 16
<210> 950
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 950
agccaggctg tgccaa 16
<210> 951
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp

<400> 951
ctccaggttc cacggg 16
<210> 952
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 952
attaaaggat ctggtc 16
<210> 953
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 953
cagacatatg caaggt 16
<210> 954
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 954
gcccaaggga gaggag 16
<210> 955
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 955
gttattattg aatggt 16
<210> 956
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 956
caggaggctg caagca 16
<210> 957
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 957
caggaagcag cccaag 16
<210> 958
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 958
ctccactgat cagtcc 16
<210> 959
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 959
ccaaatatgc tgcaga 16
<210> 960
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 960
agagacagga agctgc 16
<210> 961
<211> 16
<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 961
cacagaaact acagag 16
<210> 962
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 962
gggcacattc tcgaag 16
<210> 963
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 963
cggccgctga ccaccc 16
<210> 964
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 964
gcacccttgg ccacgc 16
<210> 965
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 965
ccagatggag agagac 16
<210> 966
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 966
ggctagtggg ctgcct 16
<210> 967
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 967
ccctgccccg tgccag 16
<210> 968
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 968
gcctaacgca gctctg 16
<210> 969
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 969
gaggaatgag aagggc 16
<210> 970
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 970

ccgcacggtc acatga 16
<210> 971
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 971
gtgccacaag aagccc 16
<210> 972
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 972
gaagttgccg gcagcg 16
<210> 973
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 973
taaattcggc cgccag 16
<210> 974
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 974
aaagaggtcc acacag 16
<210> 975
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 975
ctgttagcat cacggt 16
<210> 976
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 976
ggccagggtg agctcc 16
<210> 977
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 977
gagagaggag ggctta 16
<210> 978
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 978
aaaacagctg ccaacc 16
<210> 979
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 979
cgggcgacgg ctgtgg 16
<210> 980
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 980
acacgagcat taagac 16
<210> 981
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 981
gcaggcagca cctggc 16
<210> 982
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 982
cagtggacac gggtcc 16
<210> 983
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 983
ctgcaagtca ggcttg 16
<210> 984
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 984
tttaaagcaa cgggtg 16
<210> 985
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 985
agctacactg aggctc 16
<210> 986
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 986
gactttgcat tccaga 16
<210> 987
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 987
ggcagaggaa agccag 16
<210> 988
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 988
tgtcacattc cagggc 16
<210> 989
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 989
agatagacag atgcct 16
<210> 990

<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 990
cgccaggtgc cggctc 16
<210> 991
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 991
gcggaagcat ccccat 16
<210> 992
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 992
ccccacagtg agggag 16
<210> 993
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 993
acattgggag cagctg 16
<210> 994
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 994
cggaacaaga gctcaa 16
<210> 995
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 995
ccctatccat gggaag 16
<210> 996
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 996
agctaagcct ccatta 16
<210> 997
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 997
gcatagagca gagtaa 16
<210> 998
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 998
tgcacactgc cgagtc 16
<210> 999
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp

<400> 999
ccaggtttct tcctct 16
<210> 1000
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1000
tgtgagcttg gcaggc 16
<210> 1001
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1001
gtttctggct cagttc 16
<210> 1002
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1002
acccgtaaaa atgagg 16
<210> 1003
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1003
acggaaaaag ttccat 16
<210> 1004
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1004
ctcaaggagg gacagt 16
<210> 1005
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1005
aaacaggtct agaaaa 16
<210> 1006
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1006
cacttgctgg cctgtc 16
<210> 1007
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1007
ctccacggat ccttgg 16
<210> 1008
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1008
ttcaaggcca gctcca 16
<210> 1009
<211> 16
<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1009
ataaactcca ggccta 16
<210> 1010
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1010
cgtcgctgcg gaaacc 16
<210> 1011
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1011
gtccacgccg gcggcg 16
<210> 1012
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1012
caaggctagc accagc 16
<210> 1013
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1013
gaaatctggg caggat 16
<210> 1014
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1014
caccacagct agtgag 16
<210> 1015
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1015
cactatttcc agaaca 16
<210> 1016
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1016
aataatctca tgtcag 16
<210> 1017
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1017
caaattatag cagcca 16
<210> 1018
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1018
gatttattca gctcat 16

<210> 1019
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1019
ccacagtacc tatgac 16
<210> 1020
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1020
caaatgcgga ccaaaa 16
<210> 1021
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1021
aggtatcccc ggcggg 16
<210> 1022
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1022
atgcaggatc ttggtg 16
<210> 1023
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1023
cgataagtgc tcaata 16
<210> 1024
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1024
aaagaaggga cttcac 16
<210> 1025
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1025
acttagacta cgggtt 16
<210> 1026
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1026
tccttaaatg aatgtt 16
<210> 1027
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1027
cttgatcagg ctggga 16
<210> 1028
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>

<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1028
ggtaatccgc tccagg 16
<210> 1029
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1029
tcccattaaa ggatct 16
<210> 1030
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1030
acacatgacc gaccag 16
<210> 1031
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1031
ctccagccaa gccctt 16
<210> 1032
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1032
tctggataca ctgttg 16
<210> 1033
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1033
ggtcaggagg ctgcaa 16
<210> 1034
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1034
tgctcaggaa gcagcc 16
<210> 1035
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1035
ccctaaggcc tccagt 16
<210> 1036
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1036
ctgaacagca cctctg 16
<210> 1037
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1037
ttagagacag gaagct 16
<210> 1038
<211> 16

<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1038
cttatagtta acacac 16
<210> 1039
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1039
ctcctcgggc acattc 16
<210> 1040
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1040
ccggccgctg accacc 16
<210> 1041
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1041
ggcacccttg gccacg 16
<210> 1042
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1042
gcccaagcca cctccc 16
<210> 1043
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1043
aggaaagtct cagggc 16
<210> 1044
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1044
agcccctgcc ccgtgc 16
<210> 1045
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1045
ggcctaacgc agctct 16
<210> 1046
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1046
aggcaccaag aggatg 16
<210> 1047
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1047

gcggatttca gacttg 16
<210> 1048
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1048
ccggaagttg ccggca 16
<210> 1049
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1049
cgtgccacaa gaagcc 16
<210> 1050
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1050
gcctttaaat tcggcc 16
<210> 1051
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1051
gcaaagaggt ccacac 16
<210> 1052
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1052
ggcactggag gtcccg 16
<210> 1053
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1053
ctcaactcgg ccaggg 16
<210> 1054
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1054
taggagagag gagggc 16
<210> 1055
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1055
gcaaaacagc tgccaa 16
<210> 1056
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1056
gcagcgggcg acggct 16
<210> 1057
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1057
ctctcacacg agcatt 16
<210> 1058
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1058
agcaggcagc acctgg 16
<210> 1059
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1059
gcagtggaca cgggtc 16
<210> 1060
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1060
gtatggaact gcaagt 16
<210> 1061
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1061
attttaaagc aacggg 16
<210> 1062
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1062
aaacctaaaa tagtgg 16
<210> 1063
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1063
gggcagagga aagcca 16
<210> 1064
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1064
ttccatgctc cttgac 16
<210> 1065
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1065
atacactcag gtttct 16
<210> 1066
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1066
acccaggcgg ttctgc 16
<210> 1067

<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1067
gtcactggag ctcctg 16
<210> 1068
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1068
aaaggcggaa gcatcc 16
<210> 1069
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1069
gtgaaatgcc ccacag 16
<210> 1070
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1070
gcacattggg agcagc 16
<210> 1071
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1071
acggaacaag agctca 16
<210> 1072
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1072
caacgatgtt tgtccc 16
<210> 1073
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1073
gaaagctaag cctcca 16
<210> 1074
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1074
tggcatagag cagagt 16
<210> 1075
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1075
ctgcacactg ccgagt 16
<210> 1076
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp

<400> 1076
tccaggtttc ttcctc 16
<210> 1077
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1077
gtgtgagctt ggcagg 16
<210> 1078
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1078
cgtttctggc tcagtt 16
<210> 1079
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1079
tgttacccgt aaaaat 16
<210> 1080
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1080
taacggaaaa agttcc 16
<210> 1081
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1081
tgctcaagga gggaca 16
<210> 1082
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1082
caaaacaggt ctagaa 16
<210> 1083
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1083
cttcaaggcc agctcc 16
<210> 1084
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1084
acacttgctg gcctgt 16
<210> 1085
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1085
ctgcaaccat gagcgc 16
<210> 1086
<211> 16
<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1086
ctagaggccg tgcgcg 16
<210> 1087
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1087
gcaaggctag caccag 16
<210> 1088
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1088
gaaactggga aatctg 16
<210> 1089
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1089
gtcaagcacc acagct 16
<210> 1090
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1090
cctcaagggc ttggtt 16
<210> 1091
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp

<400> 1091
aatctatgca gcaaaa 16
<210> 1092
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1092
aacaaattat agcagc 16
<210> 1093
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1093
gaccacagta cctatg 16
<210> 1094
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1094
accaaatgcg gaccaa 16
<210> 1095
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp

<400> 1095
ggcaacctcc acggat 16
<210> 1096
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1096
gaggtatccc cggcgg 16
<210> 1097
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1097
catgcaggat cttggt 16
<210> 1098
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1098
tgcttggtac ccgata 16
<210> 1099
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1099
cctaaagaag ggactt 16
<210> 1100
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1100
aggcattgac ttgtca 16
<210> 1101
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1101
tacctagcat ctgctg 16
<210> 1102
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1102
acagactagg agcctg 16
<210> 1103
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1103
ccgcccggta ccgtgg 16
<210> 1104
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1104
aggcatccca gacagg 16
<210> 1105
<211> 16

<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1105
gcacacatga ccgacc 16
<210> 1106
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1106
ccccatgcca gcccaa 16
<210> 1107
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1107
attaatcttc tggata 16
<210> 1108
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1108
ggacagggtc aggagg 16
<210> 1109
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1109
ggatacaggt gctcag 16
<210> 1110
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1110
acacacactg tctacc 16
<210> 1111
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1111
cctcaggtgg aatcag 16
<210> 1112
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1112
gaataacagt gatgtc 16
<210> 1113
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1113
accttatagt taacac 16
<210> 1114
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1114

16
tcctcctcgg gcacat
<210> 1115
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1115 16
cccggccgct gaccac
<210> 1116
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1116 16
tggcaccctt ggccac
<210> 1117
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1117 16
ggtcaaggct gaactc
<210> 1118
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1118 16
taggaaagtc tcaggg
<210> 1119
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1119 16
aggcaatagt gactgt
<210> 1120
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1120 16
ctggagactg gaggcc
<210> 1121
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1121 16
gaaagagagg caccaa
<210> 1122
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1122 16
tgcggatttc agactt
<210> 1123
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1123 16
gaataaactc caggcc
<210> 1124
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1124
gtagaggcag gcatcg 16
<210> 1125
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1125
cagaagggtt cggcct 16
<210> 1126
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1126
ggctttgttt gcttga 16
<210> 1127
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1127
gggcaaagag gtccac 16
<210> 1128
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1128
catcaggcct acttca 16
<210> 1129
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1129
gagaagtgga tcagtc 16
<210> 1130
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1130
tgcaaaaagg gcctgg 16
<210> 1131
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1131
ctgcaaaaca gctgcc 16
<210> 1132
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1132
gcgcagcggg cgacgg 16
<210> 1133
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1133
atccagccag ctccac 16
<210> 1134

<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1134
tagcaggcag cacctg 16
<210> 1135
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1135
ggcagtggac acgggt 16
<210> 1136
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1136
ggcagaacca gagtat 16
<210> 1137
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1137
caatagttgc ctatac 16
<210> 1138
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1138
agacacaccc attggc 16
<210> 1139
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1139
ggccgggatt ccatgc 16
<210> 1140
<211> 16
<212> AND
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1140
acgcagcacc ccaccc 16
<210> 1141
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1141
aaggagagtt atacac 16
<210> 1142
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1142
ggacacaacc gtgtat 16
<210> 1143
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp

<400> 1143
acccatcctg ggatgg 16
<210> 1144
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1144
ggaaaggcgg aagcat 16
<210> 1145
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1145
ttgaatggtg aaatgc 16
<210> 1146
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1146
cggcacattg ggagca 16
<210> 1147
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1147
cacggaacaa gagctc 16
<210> 1148
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1148
ccccaacgat gtttgt 16
<210> 1149
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1149
cagaaagcta agcctc 16
<210> 1150
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1150
gcacagcctg gcatag 16
<210> 1151
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1151
actgcacact gccgag 16
<210> 1152
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1152
gttccaggtt tcttcc 16
<210> 1153
<211> 16
<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1153
tgtgtgagct tggcag 16
<210> 1154
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1154
agccagccca atctgc 16
<210> 1155
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1155
cctcactgtt acccgt 16
<210> 1156
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1156
gataacggaa aaagtt 16
<210> 1157
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1157
ataaatgtct gcttgc 16
<210> 1158
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1158
agcaaaacag gtctag 16
<210> 1159
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1159
acttcaaggc cagctc 16
<210> 1160
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1160
aactgaacgg cggcgc 16
<210> 1161
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1161
acctagaggc cgtgcg 16
<210> 1162
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1162
cgcaaggcta gcacca 16

<210> 1163
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1163
ggcgaggcag aaactg 16
<210> 1164
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1164
tcaaggataa gtgact 16
<210> 1165
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1165
agaaacatcc tcaagg 16
<210> 1166
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1166
taatctatgc agcaaa 16
<210> 1167
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1167
ccaaatttcc acatga 16
<210> 1168
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1168
aaggaatacc tgaagg 16
<210> 1169
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1169
cctcagatac ctctgc 16
<210> 1170
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1170
gtatagtaga tgataa 16
<210> 1171
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1171
tgccaggcaa cctcca 16
<210> 1172
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>

<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1172
tgaggtatcc ccggcg 16
<210> 1173
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1173
acatgcagga tcttgg 16
<210> 1174
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1174
agccagtagt tactgt 16
<210> 1175
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1175
gaagatgtga catcca 16
<210> 1176
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1176
gagcagactg atggaa 16
<210> 1177
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1177
gtggtaacag cctcct 16
<210> 1178
<211> 16
<212> AND
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1178
ggacagacta ggagcc 16
<210> 1179
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1179
attcatccgc ccggta 16
<210> 1180
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1180
aggtaggcag aggcat 16
<210> 1181
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1181
ggccgggtca gcacac 16
<210> 1182
<211> 16

<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1182
ggcccatgct tgtggc 16
<210> 1183
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1183
aggaatggat taatct 16
<210> 1184
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1184
tctaagtgca ggcggt 16
<210> 1185
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1185
cagcaaggtg ggcaga 16
<210> 1186
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1186
gcacagtccg aactgt 16
<210> 1187
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1187
gcggaaatgg cctggc 16
<210> 1188
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1188
ggagaataac agtgat 16
<210> 1189
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1189
aaccttatag ttaaca 16
<210> 1190
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1190
gtcctcctcg ggcaca 16
<210> 1191
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1191

cacacttgct ggcctg 16
<210> 1192
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1192
tcccggccgc tgacca 16
<210> 1193
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1193
ctggcaccct tggcca 16
<210> 1194
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1194
agacatcacc ggattt 16
<210> 1195
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1195
ctgtaggaaa gtctca 16
<210> 1196
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1196
ggacacacaa tcacct 16
<210> 1197
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1197
cagtaacagt tctaac 16
<210> 1198
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1198
cttattatcc ctttcc 16
<210> 1199
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1199
tcaaattctg caggaa 16
<210> 1200
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1200
ccgaataaac tccagg 16
<210> 1201
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1201
gagtagaggc aggcat 16
<210> 1202
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1202
ccaaagccag aagggt 16
<210> 1203
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1203
ttctaagtgc cacggg 16
<210> 1204
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1204
caatgatgtc ctcccc 16
<210> 1205
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1205
tcccgatcaa atgtcc 16
<210> 1206
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1206
gcagagaagt ggatca 16
<210> 1207
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1207
tgccaacctg caaaaa 16
<210> 1208
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1208
atacagtcct gcaaaa 16
<210> 1209
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1209
agctcagcag ctcctc 16
<210> 1210
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1210
atccaggagg ccaaag 16

<210> 1211
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1211
gggtagcagg cagcac 16
<210> 1212
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1212
tggcagtgga cacggg 16
<210> 1213
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1213
ggagaagtaa ggtcac 16
<210> 1214
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1214
gtcaatagtt gcctat 16
<210> 1215
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1215
gttcaagggt aagccg 16
<210> 1216
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1216
tggcacaaac tgacac 16
<210> 1217
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1217
ttaagagtgg actcct 16
<210> 1218
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1218
ccaaagtgca gacggc 16
<210> 1219
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1219
ggccacggtc acctgc 16
<210> 1220
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>

<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1220
ccccagacac ccatcc 16
<210> 1221
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1221
ccggaaaggc ggaagc 16
<210> 1222
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1222
gcacagctcg acctgt 16
<210> 1223
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1223
ggacatcggc acattg 16
<210> 1224
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1224
gcacggaaca agagct 16
<210> 1225
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1225
tttcacactc accccc 16
<210> 1226
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1226
atccagaaag ctaagc 16
<210> 1227
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1227
tgctagcaca gcctgg 16
<210> 1228
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1228
cactgcacac tgccga 16
<210> 1229
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1229
ggttccaggt ttcttc 16
<210> 1230
<211> 16

<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1230
ctgtgtgagc ttggca 16
<210> 1231
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1231
tcagagccag cccaat 16
<210> 1232
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1232
gagcttcctg gtctgt 16
<210> 1233
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1233
gtgataacgg aaaaag 16
<210> 1234
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1234
agataaatgt ctgctt 16
<210> 1235
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1235
ttcaagttac aaaagc 16
<210> 1236
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1236
gcaacttcaa ggccag 16
<210> 1237
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1237
agccagtctc actgcc 16
<210> 1238
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1238
gctgacggtg cccatg 16
<210> 1239
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1239

gaacgcaagg ctagca 16
<210> 1240
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1240
ccaaatcgga acccac 16
<210> 1241
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1241
acagaacttt cccttc 16
<210> 1242
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1242
taaattcgat tcccac 16
<210> 1243
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1243
aggcagtaat gggcaa 16
<210> 1244
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1244
tccaacactg aggacc 16
<210> 1245
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1245
aaaggcaaca cttctt 16
<210> 1246
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1246
caatatttac tggttg 16
<210> 1247
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1247
cttacaaatt acaaca 16
<210> 1248
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1248
tctgactgcg agaggt 16
<210> 1249
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1249
tggtgaggta tccccg 16
<210> 1250
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1250
aagacatgca ggatct 16
<210> 1251
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1251
gaccaatggg tttgat 16
<210> 1252
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1252
gagaataccc agtccc 16
<210> 1253
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1253
gctcaaggga aaggcc 16
<210> 1254
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1254
ggacaagagt gcatca 16
<210> 1255
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1255
ggccttacct gatcaa 16
<210> 1256
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1256
ctagaaccct tcattc 16
<210> 1257
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1257
tctcacctgg ttggaa 16
<210> 1258
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1258
gttaagagtg cagggt 16
<210> 1259

<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1259
ccgtaggtct tggcta 16
<210> 1260
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1260
agctgtacct gggttc 16
<210> 1261
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1261
cctagaggaa ccacta 16
<210> 1262
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1262
acatgaattt caggca 16
<210> 1263
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1263
tctcagccag gccaaa 16
<210> 1264
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1264
ccctattata gccttt 16
<210> 1265
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1265
ctccaccagg ctgcct 16
<210> 1266
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1266
cccgtcctcc tcgggc 16
<210> 1267
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1267
ccatcagacg gccgtg 16
<210> 1268
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp

<400> 1268
tgtcacactt gctggc 16
<210> 1269
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1269
ggcatcccgg ccgctg 16
<210> 1270
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1270
gcaggctgcg catgct 16
<210> 1271
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1271
tgcaagcaga agatag 16
<210> 1272
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1272
caggaactga cctgac 16
<210> 1273
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1273
tacagctgct agttat 16
<210> 1274
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1274
gtgcaggcca tggtct 16
<210> 1275
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1275
atatacgaac tcaggg 16
<210> 1276
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1276
ggccttaaga gaacag 16
<210> 1277
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1277
gaccagctgg cttttc 16
<210> 1278
<211> 16
<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1278
cccaaagagt attggg 16
<210> 1279
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1279
aactattcgg tgtatc 16
<210> 1280
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1280
cccaactgtg atgacc 16
<210> 1281
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1281
caaagcaggt gctgca 16
<210> 1282
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1282
aggtaagaca gcctcc 16
<210> 1283
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1283
gatgacatct ttggca 16
<210> 1284
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1284
gaccatacag tcctgc 16
<210> 1285
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1285
gagaaactgg agcagc 16
<210> 1286
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1286
tagcagatcg ctgacc 16
<210> 1287
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1287
actcaagcac cctcat 16

<210> 1288
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1288
catgctggcc tcagct 16
<210> 1289
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1289
tggtggcagt ggacac 16
<210> 1290
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1290
aatgaggcag gtaata 16
<210> 1291
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1291
cctcagggca ccatcc 16
<210> 1292
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1292
gggaaaacac catctt 16
<210> 1293
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1293
agcatctacc tggcaa 16
<210> 1294
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1294
gtgtacccag ggcaag 16
<210> 1295
<211> 16
<212> AND
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1295
aagcacatgt ctagcg 16
<210> 1296
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1296
agtcagggtc cagccc 16
<210> 1297
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>

<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1297
cattttaaag ctcagc 16
<210> 1298
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1298
ctcaagggcc aggcca 16
<210> 1299
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1299
gcacccgagc acagct 16
<210> 1300
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1300
gcccacggac atcggc 16
<210> 1301
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1301
ctggcacgga acaaga 16
<210> 1302
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1302
gatgagggcc atcagc 16
<210> 1303
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1303
ggctagatgc catcca 16
<210> 1304
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1304
ccgcaggcca cctttg 16
<210> 1305
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1305
agacagtgca tgcacc 16
<210> 1306
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1306
tctggttcca ggtttc 16
<210> 1307
<211> 16

<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1307
ttcctgctgt gtgagc 16
<210> 1308
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1308
aagaagaggc ttggct 16
<210> 1309
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1309
caccgagctt cctggt 16
<210> 1310
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1310
gtgaatcagg cctggg 16
<210> 1311
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1311
ggacagaccc aaaaga 16
<210> 1312
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1312
tgctacaaaa cccaga 16
<210> 1313
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1313
cccgagccag tctcac 16
<210> 1314
<211> 16
<212> AND
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1314
cctggagctg acggtg 16
<210> 1315
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1315
ggaacgcaag gctagc 16
<210> 1316
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1316

ttccaaacca aatcgg 16
<210> 1317
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1317
ggacaaaact gcaagt 16
<210> 1318
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1318
ttctaaattc gattcc 16
<210> 1319
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1319
ttagaaaggc agtaat 16
<210> 1320
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1320
caaggacggc accaag 16
<210> 1321
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1321
gaagggatga ctaagt 16
<210> 1322
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1322
aggaaaccgt ggacct 16
<210> 1323
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1323
cctacttaca aattac 16
<210> 1324
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1324
gggcagtgcg ctctga 16
<210> 1325
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1325
ttggtgaggt atcccc 16
<210> 1326
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1326
gaagacatgc aggatc 16
<210> 1327
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1327
ggcagaccaa tgggtt 16
<210> 1328
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1328
taagatttga agcact 16
<210> 1329
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1329
ctgaactgta agctca 16
<210> 1330
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1330
ggcactagca ggagtt 16
<210> 1331
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1331
atggattcag ctcaga 16
<210> 1332
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1332
tccaactaga accctt 16
<210> 1333
<211> 16
<212> AND
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1333
cactgaagag gtctca 16
<210> 1334
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1334
aggaacctga agatca 16
<210> 1335
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1335
taataatgcc cccgta 16
<210> 1336

<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1336
agttagccca ggtgag 16
<210> 1337
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1337
cgccacccta gaggaa 16
<210> 1338
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1338
agcaattcag tggctg 16
<210> 1339
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1339
ctccagcgca ggtctc 16
<210> 1340
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1340
gtgtaaaata aagccc 16
<210> 1341
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1341
ggagatacac ctccac 16
<210> 1342
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1342
tcccgtcctc ctcggg 16
<210> 1343
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1343
ggacagtgac agctgg 16
<210> 1344
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1344
ctgtcacact tgctgg 16
<210> 1345
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>

<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1345
cacgccggca tcccgg 16
<210> 1346
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1346
gcgcaggctg cgcatg 16
<210> 1347
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1347
atgcaagtga gtgagt 16
<210> 1348
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1348
ggaaagaaca gcctcc 16
<210> 1349
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1349
gatacagaca cccacc 16
<210> 1350
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1350
taccataact ccccac 16
<210> 1351
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1351
atcaaactag ccaacc 16
<210> 1352
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1352
gaagacggag taaggc 16
<210> 1353
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1353
ggctggacca gctggc 16
<210> 1354
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1354
ggcccaaaga gtattg 16
<210> 1355
<211> 16

<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1355
gaaactattc ggtgta 16
<210> 1356
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1356
ggcattggtg gcccca 16
<210> 1357
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1357
tgtgacacaa agcagg 16
<210> 1358
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1358
cgaaggtaag ccgcct 16
<210> 1359
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1359
cctcattgat gacatc 16
<210> 1360
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1360
tgaccataca gtcctg 16
<210> 1361
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1361
gctcgccccg ccgctt 16
<210> 1362
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1362
ggctgagtcc agagta 16
<210> 1363
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1363
gaaatgggaa tctgct 16
<210> 1364
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1364

ccatgctggc ctcagc 16
<210> 1365
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1365
cagctataga gcggca 16
<210> 1366
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1366
gaacagctca gcctca 16
<210> 1367
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1367
agccttagtt tctcag 16
<210> 1368
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1368
tcccagtggg agctgc 16
<210> 1369
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1369
ccacagcatc tacctg 16
<210> 1370
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1370
ccaggaagag cacctg 16
<210> 1371
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1371
agaaagcaca tgtcta 16
<210> 1372
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1372
agccagtcag ggtcca 16
<210> 1373
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1373
aaccatttta aagctc 16
<210> 1374
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1374
cactcaaggg ccaggc 16
<210> 1375
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1375
agcacccgag cacagc 16
<210> 1376
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1376
agtcattctg cccacg 16
<210> 1377
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1377
cctggcacgg aacaag 16
<210> 1378
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1378
gagatgaggg ccatca 16
<210> 1379
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1379
gcgcacctgt ctccag 16
<210> 1380
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1380
tcctaggtga tggctc 16
<210> 1381
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1381
tgagacagtg catgca 16
<210> 1382
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1382
ctctggttcc aggttt 16
<210> 1383
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1383
gttcctgctg tgtgag 16
<210> 1384

<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1384
gtaagaagag gcttgg 16
<210> 1385
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1385
tcaccgagct tcctgg 16
<210> 1386
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1386
ggccagtgaa tcaggc 16
<210> 1387
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1387
agagaggaca gaccca 16
<210> 1388
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1388
aaatgctaca aaaccc 16
<210> 1389
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1389
ggcaacttca aggcca 16
<210> 1390
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1390
cgctgctgca acgacg 16
<210> 1391
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1391
accaggaccg cctgga 16
<210> 1392
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1392
cggaacgcaa ggctag 16
<210> 1393
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp

<400> 1393
gtcataaaga aattgc 16
<210> 1394
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1394
tggcagaatt ttcccc 16
<210> 1395
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1395
tttcattcta aattcg 16
<210> 1396
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1396
ctttacccaa agcctt 16
<210> 1397
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1397
catagcggga gaactt 16
<210> 1398
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1398
gcagaaggga tgacta 16
<210> 1399
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1399
agccaggaaa ccgtgg 16
<210> 1400
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1400
ccctacttac aaatta 16
<210> 1401
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1401
aggcggcggg cagtgc 16
<210> 1402
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1402
cttggtgagg tatccc 16
<210> 1403
<211> 16
<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1403
ggaagacatg caggat 16
<210> 1404
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1404
aggcagacca atgggt 16
<210> 1405
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1405
ctagaaggtg gtgcag 16
<210> 1406
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1406
ccatagtcaa ctgtac 16
<210> 1407
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1407
agccaatggg aggcac 16
<210> 1408
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1408
gggcaacttc aaggcc 16
<210> 1409
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1409
gggcagagca aatgga 16
<210> 1410
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1410
gttcacccca agctct 16
<210> 1411
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1411
ctccactgaa gaggtc 16
<210> 1412
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1412

gatttaaccc tccaaa 16
<210> 1413
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1413
gttaataatg cccccg 16
<210> 1414
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1414
gctgagttag cccagg 16
<210> 1415
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1415
aaacagtgct cgccac 16
<210> 1416
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1416
tacagagcaa ttcagt 16
<210> 1417
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1417
tgccaggcag gtccag 16
<210> 1418
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1418
caatatctaa caataa 16
<210> 1419
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1419
gtctaggaga tacacc 16
<210> 1420
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1420
gtcccgtcct cctcgg 16
<210> 1421
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1421
aatcagcagg tggctg 16
<210> 1422
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1422
actgtcacac ttgctg 16
<210> 1423
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1423
gccacgccgg catccc 16
<210> 1424
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1424
agcacgcgca ggctgc 16
<210> 1425
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1425
ccacatctgc ctggcc 16
<210> 1426
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1426
tgccaggtca tgcaat 16
<210> 1427
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1427
gggatacaga caccca 16
<210> 1428
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1428
ccataccata actccc 16
<210> 1429
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1429
caattacacc agcaat 16
<210> 1430
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1430
ctgcgaaaat attttt 16
<210> 1431
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1431
ccacaggctg gaccag 16
<210> 1432

<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1432
cctcaaccgc tcccat 16
<210> 1433
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1433
gagataggaa actatt 16
<210> 1434
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1434
ggtcaccggc tggtct 16
<210> 1435
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1435
tcccactctg tgacac 16
<210> 1436
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1436
acagacacta agctct 16
<210> 1437
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1437
ggcctcattg atgaca 16
<210> 1438
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1438
ctgaccatac agtcct 16
<210> 1439
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1439
ctccatgcgc tcgccc 16
<210> 1440
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1440
ctagagatgg ctgagt 16
<210> 1441
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp

<400> 1441
acggaaatgg gaatct 16
<210> 1442
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1442
gtccccatgc tggcct 16
<210> 1443
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1443
atacagagat gttaag 16
<210> 1444
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1444
tcttattcca ggctgg 16
<210> 1445
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1445
agctgaccag ctgtgt 16
<210> 1446
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1446
tgccaaggtc ctccac 16
<210> 1447
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1447
caaaaacaga cccagc 16
<210> 1448
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1448
aaatagatgc tccagg 16
<210> 1449
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1449
cgaggaaaag aaagca 16
<210> 1450
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1450
ctgcagccag tcaggg 16
<210> 1451
<211> 16
<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1451
tcggaaccat tttaaa 16
<210> 1452
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1452
ccccactcaa gggcca 16
<210> 1453
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1453
cagcacccga gcacag 16
<210> 1454
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1454
aaaagtcatt ctgccc 16
<210> 1455
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1455
gcctggcacg gaacaa 16
<210> 1456
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1456
ctggagatga gggcca 16
<210> 1457
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1457
gcacagcctg tgacca 16
<210> 1458
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1458
gccgagtcag tcctag 16
<210> 1459
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1459
gctgagacag tgcatg 16
<210> 1460
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1460
cctctggttc caggtt 16

<210> 1461
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1461
agttcctgct gtgtga 16
<210> 1462
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1462
aagtaagaag aggctt 16
<210> 1463
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1463
ctcaccgagc ttcctg 16
<210> 1464
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1464
cgccaggcca gtgaat 16
<210> 1465
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1465
acagagagga cagacc 16
<210> 1466
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1466
agtcaccata ttaata 16
<210> 1467
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1467
tgcaatgcca gccacg 16
<210> 1468
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1468
agccgctgct gcaacg 16
<210> 1469
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1469
gccaccagga ccgcct 16
<210> 1470
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>

<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1470
cctcggaacg caaggc 16
<210> 1471
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1471
agcatgagtt ctgtgt 16
<210> 1472
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1472
cagcacactc agacag 16
<210> 1473
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1473
aaaaggattg gtctaa 16
<210> 1474
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1474
ccctttaccc aaagcc 16
<210> 1475
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1475
aatcagcctt caaggg 16
<210> 1476
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1476
ggcagaaggg atgact 16
<210> 1477
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1477
tcgacaacag gttttc 16
<210> 1478
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1478
tgacatggaa gaaacc 16
<210> 1479
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1479
gcaggcggcg ggcagt 16
<210> 1480
<211> 16

<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1480
tcttggtgag gtatcc 16
<210> 1481
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1481
tggaagacat gcagga 16
<210> 1482
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1482
tgcattggca caagaa 16
<210> 1483
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1483
agttagaggc caggaa 16
<210> 1484
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1484
tcccatagtc aactgt 16
<210> 1485
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1485
ttgcaaagct tccagt 16
<210> 1486
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1486
atgtagtcga catggg 16
<210> 1487
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1487
cgagaagtgg aaacca 16
<210> 1488
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1488
gtgaaagctg agttca 16
<210> 1489
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1489

gggtggtaat ttgtca 16
<210> 1490
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1490
aataactgat ttaacc 16
<210> 1491
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1491
gttcattcca ctgctt 16
<210> 1492
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1492
caacgcacat cgagca 16
<210> 1493
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1493
accaaacagt gctcgc 16
<210> 1494
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1494
aataaggtct ggctca 16
<210> 1495
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1495
acagatgcca ggcagg 16
<210> 1496
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1496
tcaatatcta acaata 16
<210> 1497
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp

<400> 1497
ctgtatgctg gtgtct 16
<210> 1498
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1498
ggtcccgtcc tcctcg 16
<210> 1499
<211> 16

<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1499
catgagaaag accccc 16
<210> 1500
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1500
tgactgtcac acttgc 16
<210> 1501
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1501
ggccacgccg gcatcc 16
<210> 1502
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1502
gttgagcacg cgcagg 16
<210> 1503
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1503
ctccaccaca tctgcc 16
<210> 1504
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1504
cgtgccaggt catgca 16
<210> 1505
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1505
tgggatacag acaccc 16
<210> 1506
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1506
taaaagactc catgcc 16
<210> 1507
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1507
gcaattacac cagcaa 16
<210> 1508
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1508

gcacagagtg atggtt 16
<210> 1509
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1509
ccccacaggc tggacc 16
<210> 1510
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1510
ctgcaccggg catgcg 16
<210> 1511
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1511
ccctaccata gccagg 16
<210> 1512
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1512
ccccagggtc accggc 16
<210> 1513
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1513
gcacacagac actaag 16
<210> 1514
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1514
aaccaggcct cattga 16
<210> 1515
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1515
gctgaccata cagtcc 16
<210> 1516
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1516
ctatcctgta gcatca 16
<210> 1517
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1517
gacggaaatg ggaatc 16
<210> 1518
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1518
ggcagaccag cttgcc 16
<210> 1519
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1519
ggtccccatg ctggcc 16
<210> 1520
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1520
tagcactcat catttc 16
<210> 1521
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1521
gacgagaatc aactct 16
<210> 1522
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1522
caccaggact cctgtg 16
<210> 1523
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1523
ggcttgtggg tgccaa 16
<210> 1524
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1524
ctccaagtgg agtggg 16
<210> 1525
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1525
actaaaatag atgctc 16
<210> 1526
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1526
tgccagagcc cgagga 16
<210> 1527
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1527
gggcactgca gccagt 16
<210> 1528

<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1528
gacaagtcgg aaccat 16
<210> 1529
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1529
ggcaaggagg ctgccc 16
<210> 1530
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1530
gcagcacccg agcaca 16
<210> 1531
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1531
taaaagtcat tctgcc 16
<210> 1532
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1532
tgcctggcac ggaaca 16
<210> 1533
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1533
agttagctgg agatga 16
<210> 1534
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1534
accaaggcac agcctg 16
<210> 1535
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1535
tgccgagtca gtccta 16
<210> 1536
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1536
gtggagcggg ttggct 16
<210> 1537
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp

<400> 1537
ccctctggtt ccaggt 16
<210> 1538
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1538
tcagttcctg ctgtgt 16
<210> 1539
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1539
gtgaagtaag aagagg 16
<210> 1540
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1540
actcaccgag cttcct 16
<210> 1541
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1541
ttagaagcat ctccgc 16
<210> 1542
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1542
ggcaacagag aggaca 16
<210> 1543
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp
<400> 1543
taaaaagtca ccatat 16
<210> 1544
<211> 27001
<212> ADN
<213> Macaca fascicularis
<400> 1544
cattgcaaat acaattccag ttacaggcaa caggaaggaa aaccacctct gtcagcaaac 60
aatgagctcc cactctgtgc tgcgatggtg gctcaatgcg gatagctctg accttacctc 120
atggagtcac tgtcaaccca ctggttgcac agtctttgtg ccctggctct ctggagtgag 180
gtctttgcaa acaaagtggg aaatgcagca actttggact ccagcaccta gattccgagc 240
aggtcatttc actcagaata tgctgtgcat ctgcaatgac ggatcataaa gccgcctttg 300
tttcttccca gtattgacag cccttccaga aagagcaagc ctcatggcat gccacatgta 360
caatctgagg ccaggagctc tctttccccct tttcatcctc ctgcctagta cacaataggt 420
gtttactgga tgcttgtcca gttgagttct tgaacatggt gtgtaaaagg aatctttgca 480
aattgaatct tctggaacgc tgagcttgtg cctaccatag aattctgaac gtacctatat 540
gacatctttg caaacttaaa acctgaatct ttgcagtata aatcccttga aacgcatgga 600
ggctgggcat caaaagcaag cagtatcttc aaggaacagc tagtcggtaa ggtcagtgtg 660
cagggtgcat aaagagcaga ggccggcggg ggtccaagat aagtttagaa ggttgccagg 720
ttaaggtcgg tggaaagaat tcggtgggca gggaggagtc catagtagga ttgattcaga 780
agtctcactg gtcagcaggt gacaaggtgg acccaggaaa cactgaaaag gtgggctggg 840
cagaactcgg agtctggcat cccacgcagg gtgagaggcg ggagaggagg tgcctctaga 900
gcgccgaccc gccttccagc ccagttagaa tttgggagtt ttttcttccc tctgcacgta 960
atctgacgct gtttggggag ggcgaggccg aaacctgatc ctccagtccg ggggttccgt 1020
taatgtttaa tcagatagga tcgtccgatg gggctctggt ggcgtgatct gcgggcccca 1080
ggcgtcaagc acccacaccc tagaaggttt ccgcagcggc gtcgaggcgc tcgtggttgc 1140
aggagggcgc cgccgctcag ttcagggtcc gagcctggag gagtgagcca ggcagtgaga 1200
ctgtctcagg cgggccggga cgtgtcgttg cagcggcggc tcccagctcc cagccaggat 1260
tccgcgcgcc ccttcgcgcg ccctgagcct gaactccagc tcctgcacag tcctccccac 1320

```
cgtaaggctc aaggcgccgc ccgcgtggac cgtgcacggc ctctaggtct cctcatcagg     1380
acggcaacct ctcccctggc cctgatgggt accgtcagct ccaggcggtc ctggtggcct     1440
ctgccgctgc cactgctgct gctcctgctc ctgggtcccg ctggcgcccg tgcgcaggag     1500
gacgaggacg gcgactacga ggagctggtg ctagccttgc gttccgagga ggacggcctg     1560
gccgacgcac ccgagcacgg agccacagcc accttccacc gctgcgccaa ggtgcgggcg     1620
gaggggtggc aggcctgggg gaacccgcag ccgggacggt gcgatgctgt ttcctctcgg     1680
gtctcagttt ccccccattt aagagaggaa gtggggtgca ggtctccgag ggctcttcgc     1740
ttggcacgat cttggggact gcaggcaagg cggcgtggga ggacgggtcg tggggagcgc     1800
ggtggagagc ggggacggcc ggcctttcgg ggacttgcgg gggcgtgcgg ctgcgctatt     1860
cagtgggaag gctcgcgggg ttgggagact gcgaggctga gggagggcgg gcagagcact     1920
gccagggtct cctgcccaga tttcagactt tccgcctcgc cgcggcacag gtgggtgaag     1980
aagtgaatgc ctggaaagca ctgggaacgc accagacaca gaggaagtgg gcttgccatt     2040
atagtgggtt ccgattcggt ttgggaaata tgggcagcgg aggatggagg gcctggagag     2100
aaggccctac ccgagacagg agcggggtgg gaaggactgc agatgctggg agcgcgaggc     2160
aatttcttta cgacacagaa cttatgctgt agtattccat ctgtttcaat tgaagaaaag     2220
aaccagctga aggggcaggg gagaaggggc ggagttattc tcgaggccca ttggtgtcct     2280
ttaggactca ggcagggaag ggcccttggt gctctggagc cggaggtggc gcgcctggta     2340
ctgggacccc gcagttgagc ccggcgcctc agcccacctg gctgtctgcc gaccgaccga     2400
gggtgaggcg agtttgctca acgactctgc cagcatctgg ccctcaggct gtgggaagct     2460
tcttcccggg gcggggtcac tagtttttc taagtattat cagcccagga cttggctgag     2520
gttctgtgtc ccccagcttg gagtcagatc tggggttgaa tgatggcttc ctctcactag     2580
ctgtggtgct tgacaagcca cttatccttg agcctccatt gcctagtctt taaaaaggaa     2640
gtgacaatcc tccctaaggg ctcagtggca gcagatgggg agatgaaggg aaagttctgt     2700
tgaccatgag tgacctcact catgcaagcc cagggaggga tcacttgcag ttttgccct      2760
gtctgcagcg tgacctgttg gtgacattgt ctttgctcca aactacagct cctggggcag     2820
aggggaaaat tctgccactc acagctgcct gccccatctg agtgttctgg gtggcaggat     2880
ggcaggtcct tactcagctc agtatagtcc tcttccttgt tccctgagcc tttgactttc     2940
tagagggatg ttgtggggtt gtggccagga taagaaaagg cacttcaagt taccactgct     3000
ccaaaacgac tgttctggaa atagtgagta ccccatcctg agaggtgagt aagcagaggc     3060
tgtatgacca cctgaaccaa gcccttgagg atgtttcttc tctggtggaa atttggaaca     3120
ggagcctcct cacgtttatt tattcattca ttcaatggat attctgtggg agtcgaattt     3180
agaatgaaaa tatttttgg caagcagaaa agaattttta gaccaatcct tttgttttag     3240
tcatgagaaa ctgaggctca gagagaggag gtcaccccag gtgcattaga actgggtttc     3300
cagaactcac attccactgc acagagtact ctcccaattc attcgatttt tatttagcgg     3360
aaggcatttt tagatgaatc tttgaagcat tagtaggagt tcagcgatga cgatgtcagg     3420
agaattttat tctaggatta ggaggtacca tgaacaaagg cacagagctg ggaaaaccag     3480
aggtggagga taaggagcac atgtccacag ttctttttct ttttttgaga tggagttttg     3540
ctcttgttgc ccaggctggg gtgcaatggt gcagtctcag ctcactgcaa cctccacctc     3600
ccaggttcaa gtgattctcc tgcctcagcc tcccaagaag ctgggattac aggcgcctgc     3660
caccacaccc ggctaatttt tgtatttta gtagagacgg ggtttcacca tgctggtcag      3720
gctggtcttg aactcctgac ctcctcagat ccactgattt gtccgccttg gtctcccaaa     3780
gtgctggaat tacagttgtg agccactgcg cccaggctcc acagttcttt atccaccttc     3840
tgaaatgtaa aatgttctga aaaccaaaag gtttttctgt gatttatttg atggtagcat     3900
ctgacgtgaa ctgacatgag attatttttta atctagttgt gtgaatatgt gtattcatgt     3960
attttgctgc atagattaca catgcagctc cagattcctc caagcaggct ctctgattgc     4020
ccactactgt ctttctaaaa tccaaacaag ttctgaggtt caaaaccgat ttggccctaa     4080
ggctttgggt aaaggggtg aactctgttc tactctgact ggagtccaag atgcgtatat      4140
acagagatgt gggtggtgag gctgcaaagg taggttgagg taggggccaa ggaggagcat     4200
ggagtttgga cttgatccat gaggctgtgg ggagccagtg aaggttcttg agcaggtgtg     4260
tctgcctgag agcagctgga gcagacgaga gctaaaacca aacaaatcac ctgcagatcg     4320
tggctgctat agtttgtccc ctccaaatct catgtggaaa tgtggtcccc ggtgttggaa     4380
gtggggccta atgggaggtg tttgggtcgt gggggaggaa cccccatgaa aggcttggtg     4440
ccatccttgt gataatgact agattctccc tctatgattt cccttgaagg ctggttatta     4500
aaaagagctt ggtacctccc tctcttctct cttgcttctt ctcttgccat gtgatagatc     4560
tctgcacatg taggctcccc ttcaccttct gccatcaggg gaagcagctt aaggccctca     4620
ccagaagcag atgctggtgc catgcttctt ggagagcttg cagagccatg agctgaataa     4680
atccctttc cttataaatt acccaccttc aggtattcct ttatatagca acacaaaagg      4740
actaagacag tggccctgac tcttctctct ctttaagaag tgttgtcttt gctcacttag     4800
tcatcccttc cgcctgcatt tgtagagcat ctggatggga gatttctaca accgtcactc     4860
ttgaccttcc cagcaggcct gtgtcatacg tactatggtc tccacaatac agcggagata     4920
tctgaggccc agagaggttg agtgacttgc tcatggccac acaaccagta aatattagag     4980
ctggaattca ggtccacggt ttcctggctc caaagccatg agtttttccc tcagtttatt     5040
ctgattgggg caggggggag gaggtggcct ttgggcaggg ccgccacggg taaccaggcc     5100
catagagagc tggctgcagg tacagaggaa aacctcttgt cgagtgcggc ccatggttcc     5160
cattttgcc tgactggcac atttgaaagt gttatataac tatgtgaata ataatagttg      5220
gcctatatgc gttttttaat ttgcttttgg gtccgcattt ggtaacttct ttatcactta     5280
ctacactctg ttgtgcctct tttgttgtaa ttctaatttg taagtagggg tgagataaag     5340
tacacatagg gtttgctggg tttcttccac gtcatcatgt tcctccttgc acggggccag     5400
gatccgtgga ggctgcccgg cacctacgtg gtggtgctga aggaggagac ccaccgctcg     5460
cagtcagagc gcactgcccg ccgcctgcag gcccaagctg cccgccgggg atacctcacc     5520
aagatcctgc atgtcttcca tcaccttctt cctggcttcc tggtgaagat gagtggcgac     5580
ctgctggagc tggtgagcca ccctttctgg gaatggcact tcctgatagg gctgggccac     5640
tgcatatata ctggggactg tgctcagtag gcctattgct gaaaatcaga aggggacagc     5700
aagtatgtat tgagcactta ttgggtacca agcacagtaa ccactggctt tctgtatgga     5760
attcccttta agcctggcca tgccccagtg gtatgtccat cttcatttga aagttcagag     5820
gggaccacac agacagctag gggtaggacc tggatcaaac tcagtggtct gcctgccagc     5880
cattcttatg ccaatgcatc tgctacctat ggaaaccttt agggacaagg ccctgggatg     5940
```

```
ttcaatggag cctgagtcat tttataaaaa agcatgactc aagggtctac aatttctttg     6000
aggctgctgc tatcagagta aagaccctac tttaggacag ggtggccctc ctccctcctg     6060
gatgtcacat ctttggtgga gaggcagaaa ggggactggg tattctcctc accctggccc     6120
taatgcttca aatcttaaaa aaaaaccttc ttgtttttgc ttctgcccca ccttctagcc     6180
cacctctttt cctggcctgt cacttgatga gagcgtgtgt cattttcaca ctgattctcc     6240
acatggcagg gggtgctttt cagcctcctg cagacagtga ggcccagggt cttgcccaag     6300
gtcacacagc atgtaatggg cagggtcaga gtctggactt gggtctccta gctgcactgt     6360
actgctgctc cacgggttaa tcagctcagc atcccgtggc tgaacagcga cctcatacca     6420
aggcctgtgg gaccatgaca gggattgata gggtccctgc cttaggaacc cgtagtctaa     6480
gtagaggaga ctgacaagtc aatgccttcc atcagtctgc tcaacacaca tttaccaagc     6540
gcctactgtg tgctgcagag gcgaagatga cacagcccag gcctttccct cgagcttaca     6600
gttcagaagg agagactgat cagtgaccgc cagccagtac agctgactat gggacaatgt     6660
gctcagcagt ggggcgagac gaagaaggta cccgtatagc accagatgac aggcacaagc     6720
cccacaggcc agggcagctg ctcagaggag agtaggccaa gcagaagcca agcggaaagc     6780
tgcaggcatt tgccattgag acctgggctt caaactgggc atcctaccag cctgggtttg     6840
agtcccaccc agccccttat tagttgttta accctgggca aatgccttca cctctctgag     6900
cctcattccc ctatctgtaa accagttata ataatgggaa cattcattta aggactaaat     6960
gaggttgtga agcattcagc agatgctagg tatagaaact cgccaaagtg ggggcaggtt     7020
aagaagcctc tggggatacc aaggcatcca gggactagtt gtggcaggaa gctgttacca     7080
cttaggtctg aagggtaagg agagggaata gttttccctc tgcccaattg gagctggtgg     7140
catggaggag aggctgcccg tggggagtca cctgagagtt caccgctgcc atgcgcaggg     7200
agtcaggagg tagggaggga gtggggcaga tgcacagttt tttgtttttg tttttgtttt     7260
tgagattctg ttgcccaggc tggagtgcag tggtgccatg tcagctcact gcaacctctg     7320
cctcccgggt tcaagcaatt ctcatgcctc agcctcctga gtagctggga ctacaggtgt     7380
gtgccaccat gcccagctaa tttttgtatt tttaatagag atggagtttc accatgttgg     7440
ccaggctggt ctcgaactct tgacctcagg tgatccccca cctcggcctc ccaaagtgct     7500
gggattacag gcatgagcca ccgcgcccag ctgcagatgc actcttgtcc ctctaactcc     7560
tgctggtgcc tcccattggc tgagcctaaa tggaggcttt gcaagggagc tggtgctgca     7620
gtttgcactg agcaggctgg agaaggctgg ggaatagact gggggacaaa ccgaattgcc     7680
agtgctgtta tgtcatgatt taggcatagt gtccagggcc tgagcttcac tccgtgtcca     7740
tcctgcccag agccttagca cagcctggct cccagacaag atgtcaagtc cagaatcctt     7800
cctaaaagga atcctttgtg ctaggccttg ttgcagggat atgggagtgc taggctccca     7860
gcctgatcaa tgagtgagaa aactcaggct cctagtctgt cctccggggc accaggaggg     7920
agtctgccgg gacaaggtgg gaggctgctg ggctgggata tggggacagg tgtgatcagg     7980
tgaggccagg ctgtggctgt gtttgctgct gtccagatgg cttaagcaga atcccccaac     8040
ctctctggct tctgcaggcc ctgaagttgc cccatgtcga ctacatcgag gaggactcct     8100
ctgtcttcgc ccagagcatc ccatggaacc tggagcgaat tactcctgca cggtaccggg     8160
cggatgaata ccagcccccc agtaagaccc cccatctgtg cgctgccccc tcacacctga     8220
gctgaatcca tttgctctgc tctggccttg cctccctgcc agtggtttcc acttcttggg     8280
gggctttggg actcagcacc tccactgacc ccttttttc tgtcccatcc ccaacccctg     8340
cagcccccac tgcctgcctt cctgtagctc cacaaatgca aaagtcttgc cttaaatgat     8400
cctcttttcc tccttgtctc ttgttttcct cttctctcca tttggaatgg cccagcaggc     8460
tgcacttacc ttagaaggag ggttcatctg atggtgactc tacctagggc ccctccccag     8520
gcctctataa ctcccagtgc cctgcagact ggaccagacc ccttaatggg acagacacaa     8580
cccggactgg gatgcccctg cctagcttcc tgttttgctg ctctccctgc ctccagctct     8640
gtttggcttt ctggatctcc ctgcatggcc cactttgtgt cttccctcta ggcctttcct     8700
tccactgttc cctctgcctg gtgtggcctg actgtgggag ggagggagga ggagtagcca     8760
tggaaaacag tctgcattct agcagggcct tgcaggtggc aattccttgc aggtggcaat     8820
tcagtcaggg aagactctag atgcacctgg cctgaggaga ggatgaaggg ttctagttgg     8880
actgtgttaa gtttgaggtg cccatggtgt gaggtctgca gctcagtgca gagacaatgc     8940
aatgtggtgg gtccgtgcaa catggtgcca ggacgcagag cttggggtga actcagcttc     9000
caccccttac cggttctcgt ggggtcttgg gaagccactt cgttctatta gtcttgtctt     9060
tcttgtctgt aaaatgggca cataaccctg tccctgtcct tctcacaggt tgctgtgaga     9120
ctccagtgag ttgaagggtg tgcagatgct tttggaagtg aaaagttggg ggcttctgtg     9180
tgactttgca tactgtatga ccttgcatat gtctgagttg ctgccattgc aacagatcag     9240
agctggtggg caggaggtgg agatagggtt tgtgcggggg acatcctctg gcaagggtgg     9300
cagcagcaga agcgaggggc ctggttggtc atgtgtgctg acctgacctg ggcagcctgt     9360
ggccagggag aggacagctc ctctgtagga ggagcctgtt cctttccaac caggtgggac     9420
ctcttctgtg gattcctgga gccccctgca ctccacattg gcgcctcagg gacctcccgg     9480
agcaggctaa tatcagagac tgagagggac actggcagag ggtcacagag gccccagtcc     9540
aggcagaaga ccaagaagat cttgccccct aagttagttt cctagcactg ctgtgacaaa     9600
ctaccacccc cttgttggaa caaattgatt ctctgcagta ctggaggcca gaagcctgaa     9660
tcagtgttgg caggaccacg ttctccccgg gagctccagg gagaagcttc tcttgtctcc     9720
tctgtgtccc aacagcggca gcacacccat cccagcctct gtcttcacac agccttctct     9780
gtgtctctct cctcttcatt gtctcataag gacactcgtt gttggatttg gggccaactg     9840
gatcatccag gatgatctca tgtggagaac cgtaaccaca tctgcaagga ccctttttcc     9900
aaataaggtc acagccacag gcggtgcggg ttaagatgtg agtgtaccct ttggcagcca     9960
ccattccctc ctctcccttg ggccagaagc agacgtgggg ccctttcctc cccataggat    10020
gcccatggat tgtcccccctc cccacttccc ccgagtgtct gtgggaagtg gcaggaatgg    10080
caggcagggg tgtggaaccc cttctggagt cacatcaagg gcttggctgg aggatgtcct    10140
cctggagctg ttgcgctggc atggggcagg ctggctgggc ccagcagcag cctcttcatt    10200
catggggagg ccacaggcat gggccctgga gctggctgcc gccctcaaac ccagactctg    10260
cactcttaac tgtgtgaccc tgcacacatc actcaccctc tctgatcctc aggttcctag    10320
gttcctctgc aaaagcgagg gaatagtaag cctcgctctg gggggctgtt aggagggtta    10380
aatgagttat tgctatagca tgcatttctc tgtcaggtat tgagtgaggt gctgtgattt    10440
tagccctgca ttttttctttt cttaccattc aacaataacg tcttgagcac ccactgtgtg    10500
ccaggcaccg tattaggtgc tggggataca aaggtgaatg aaatggacgt ggtctctttc    10560
```

cccaacagtg tatccagaag attaatccat tccttaaaca aatgctatcg acacaaatta 10620
gttccggata ggctgagagc tctgaaggag tgcaggcaac tgtgagcctg tgtatccggc 10680
agaaggatca ggaaaggctt cctggaggaa gcgctgttcc agccaagacc cacgggggca 10740
ttattaacca ggccaagggg acagtgtcca agcagaggaa tgaacatgga ctgaagctgt 10800
gaggcaggag ggagtgtagc ctgtacagaa gggactgagg ctggtgagac cagcagggcc 10860
tgggtgacct ccagggcaga tgtgaaagga agaactcggc cacagtctga gcttctcagg 10920
cgcatggcag ggctgcctgg tgagagctaa tgagctccct gctctggagg tatgcacgca 10980
ggactgggct cccacctgcc agaggccgca gagctttctg taccaaccta gaggctggaa 11040
gaggccactc caaggcctct ttgcccctga gagtggtggc ttttcttgag gccaccttgc 11100
cacactgtca cacggaacta gcagcctctg cctcacccag gggtttggag gatagagggg 11160
ggcctaggaa gggccccaga ggccctgtgt cctgtccgag ctgaaaccct ttccactgga 11220
aggaagccca aggatgttcc tgtgggggct ttggcttgtg ctttccctcc agctgtagag 11280
gccatggtgg ggctgtgggc cctgggtggg cgctccaggc ttacagcctc tctcctggca 11340
gtgtcttacc aagagctgcc ccttcgccag gcccgcctgc cctctgctgg ccatgcttgc 11400
agcctcctga ccctgtccca gcaggagagt gcgctggtgt cagcgggcag gaactgcctg 11460
tatttagaag ttgtggggct gcgctggggc cacaccccag gcccagggat gtgacctcac 11520
agtggtcaca tcatcttgca gcggacccca agtacagctc ctggagcaga tggtggtccc 11580
aagcacaggt gggaccagaa aggattgtca cctgggctaa ctcagctgcg gcctcagttc 11640
cctcctcaca cacgacgagc agcatggact ggaatcctgc ccagcaggcc tttggcttga 11700
tgtgcgttgt gtggcttatg tccaggtggg gaagcagctt ctgtgctgtc ttctagatga 11760
gcctgtatcc cctgggctgt ctgccaatgt atccagttgt accgtcagcc tggaagctct 11820
gagggagaac cttgggctgc ttcctaagca cctgtatccc ctgtagccag ctcggggcct 11880
ctgctaggag cagaccgagc atggcctatg ggcctggcac catctggcct ctgcccacct 11940
tgctggcctt gtcatgtgtc tgcccctccg acattccata gcccagttca atatctagtg 12000
gttcctctag ggtgaccagc acccttggt ctccacatgt cttcaggtcg gagctcacag 12060
cgctctcaac tacccttcc cagtgcagca ccgggcacgt ggtagatgcc tactgatgag 12120
tgaaagctcc taacacactc ggagagcaag gactctgcct catcccgcag cctgggagga 12180
caggcagact gccgaggacc tgcccagcat gctacagaag taaccgaagt gcgcatgggc 12240
actgatcagt ggagcgtcct gctgagactg gaggccatag ggcagggcga atagtgtctg 12300
tgcaggctgg ggactcacag ttcggactgg gcccagccct actgccacag tgggtgggtg 12360
ggaggacgta ggactgggag ctgaccttgc ctgaaattag tgtgggatct cagagcagcc 12420
actgaattgc tctgtagtgg gctaaatagt ggcccccaca gatacacaca cccagacaga 12480
gcctgtgagc cggaccttat ttggagaaaa ggtccttgta gatgtaatta agcatctcaa 12540
gatgacatca tctggattat gcggtgggct gtaagtccgg tgatgtgtct ttatgagcga 12600
aaggcggagg gagatttgag acacacagga ggggccactt ggagacagag gcagagattg 12660
gagaaatgtg accacaagcc agggagcatc agcagctacc agaagccgga agacgtgagg 12720
cagggttctc cctggagcct tcgttgctga gtctgggaat ttgttactga agccataaga 12780
agcgacgaca ctccctgagc ctcccgtact tgctcacctg tcctgagatg agaatctcta 12840
ctccgcagca tatttggagg atcactgccg gggacacaga ggtgctgttc agatagcact 12900
tcagaagact caggagaccc tggggcagga gcaggttgat tgacagccca gagggctacc 12960
atctggttcc acctgaggcc ctgcttctcc tggctgcagg ggttccaggg ccaggccatt 13020
tccgctggcg caggactctt ctagcagcaa cctgcctaag tcttcctttg gcctggctga 13080
gagtttctga gacccgcact ggagcggagg tgcttccttc cttgcttccc ttcttcctcc 13140
cccccgtctc cgcccagtgg gctggacctg ccttgcatct gtgagctctc cctacttttct 13200
cctacacccc aatctttgtc ctgcacaggc aactccctca gtgagtctct tgcagctttt 13260
accccagtgc cggcttcttg gagaatccaa actgatccaa ttaggtatag ggtaggctct 13320
cggtgactgt tttctctgag gccgtgactc gtgtgaggcg gaagcagccc ctgtgagccc 13380
ttctggtagc ttgtggagtg cagaatgctt ggacctggag tcaggaggcc cagacacaca 13440
tcctgtccga gctgcagctt cctgtctcta aaatgagccg accagcgcag gcggccagac 13500
atcactgtta ttctttgagt ctttaaatca tgttgtcttt ctcgcagact cggtgagctg 13560
tgaaaagcta taataggggc tttattttac actatgatat tatttcttga acattcatat 13620
tattgttgga tattgatatt aatatgaagg agcaggatga cttgggtcct tcctggcagt 13680
agcattgcca gctgatggcc ttggacagtt atctgccccc tctaggcctc cctttccttg 13740
tctatgaaat atagaatagg atctagcgtg cgaggatttt tttggaggtt caatgagtga 13800
atatatttaa ggtgctttca ccagtgcctg ggatgtactc cacagtttct gtgtgttaac 13860
tacaaggttg acttcatgct cattccctcc tctcccacaa atgtcacctt ggaaagaagg 13920
aggcagcctg gtggaggtgt atctcctaga caccagcata cagagtgacc accgggaaat 13980
cgagggcagg gtcatggtca ccgacttcga gagtgtgccc gaggaggacg ggacccgctt 14040
ccacagacag gtaagcacgg ccctctggtg ggagggctgc ctctgcccat atccccatcc 14100
tggaggtggg tggagactcc cgtccaagag tgttgcagct gtactgctgg gctacagtcc 14160
ccagctgtca ctgtcccctc cctgccatca gttgtgggaa gggtgttcat ccatccagcc 14220
acttgctgat ttgttatggg gtgggggggt ctttcttatg tggtccttgt gttggctgag 14280
caggccagca agtgtgacag ccatggcacc cacctggcag gggtggtcag cggccgggat 14340
gccggcgtgg ccaagggcgc cggcctgcgt agcctgcgcg tgctcaactg ccaagggaag 14400
ggcacggtca gcggcaccct cataggtgag tgatggcccc agacagcgct ggtctctctc 14460
catctggacc tggcctggga agtggcttgg gctgggccca gggagagcta gtctcctaac 14520
caagaatgct gtggcagcct ctgccgcaga gccagagaac cagagtgcca aagctggcag 14580
ggtccccagt gaccacgagt gcagatgaag aaacccaggc cccaagaggg ttacgcaggt 14640
agcccaagga gtgcagactt gaccctgggt cagtgacctt tccacaattc cacactgctc 14700
ccctttcaa acctggtgac atctttgtgt cttttgtgat gttatcttca atgtggaggg 14760
actcgaggtg atctaagcaa acttcttcta tcttctgctt gcatacttct gagaccagag 14820
gactcactta cttgcatgac tggccctgca ggtcacactg gccaggcaga tgtggtggag 14880
gaactggcag aggacttttt ctagactatg actctgttta gtccatctgg cggccccct 14940
gtgaagtccc gctgagaact aggactccgg gggcctgtgg acagagaaga gggagggtgc 15000
tctcccttac tgacttcctc ctgtggccac tgagcaaggc ctctgtacaa catgccctgg 15060
ggctggcctt gccatagctg ctgaacagtt gatgaaacca gtccagagag gggaggtgac 15120
tgcccagggt cacacagctc aagctgatga tgtcactggg aaaggtgcca gctctgggca 15180

gcagcttgac ttccactgca ggccccaggc cccagggtca aacactggct ctggagccag 15240
cggaagcagc ccatgggtcc gtttgaaagg ctgaggaggc ccaggagtct tccctgtgtc 15300
tgccctgaga ctttcctaca gagtacaggt tttgatgttc agttttaaag gcaagaatca 15360
ataaccttcg gccccatcag gtgacccctt gtgcctgtcc caccccttta ttgactgacc 15420
tcggctcagt caggccagtt cctgaaggtc agtgtgtgga ggggaggctg ttctttccca 15480
gaaaggcctt ccccaggcct ggtgctctgg cctctggagg acttcctgga gaagtccctt 15540
ctttggcatc ccagtcagtg tatgggaagc ccttactgca tgacctggca cggggcaggg 15600
gctcaacagt cactactgcc ttccttggcg ctgccatttc ctcctctgta agcaggtgat 15660
tgtgtgtcga gtctgagcac acagataagc acacagcagg tgcttaataa ctagcagctg 15720
caggctgggt gtggtggctc acgcctgtaa tcccagcact ttgggaggcc gaggtgggca 15780
gatcacctga ggttaggagt tcgagaccag cctggccaac atggtgaaac cccatctcta 15840
ctaaaaatac aaaaattagc caggcgtggt ggtgggtgcc tgtaattcca gctacttggg 15900
ggctgaggca ggagaatcac ttgaacccag gaggtggagg ttgcagtgag ccgagattgt 15960
gccactgcaa tccaacctgg gtgacacagc aagactccat ctcaaaaata aataaataaa 16020
tacataacca gcagctgtaa atgtggctgt tgttcttcac ctccacactc agtgccactc 16080
cgctcccttc ctccgtggtg tgagggtcct cactagctgt cttctaggag gagcatggct 16140
gtgagattcc agctccatcc ttggccacag ctcctggaga catctcagag accaggatct 16200
ggaaggctcc cacaccccat ttgacagggg agaaactgtc agttccaggt ccccttgcac 16260
atcagggcca gagctgagtt aggctcccag tctccaggcc actgggccag agctcacagg 16320
ctggcaaagg gttagaactg ttactggtgg ctgggtgtgg tggctcacac gtgtaatctt 16380
agcactttgg gaggctgagg ctggcagatc acgaggtcag gagatcgaga ccatcctggt 16440
gaaaccccgt ctctactaaa actacaaaaa attagccagg tgtggtggcg ggggcctgta 16500
gttccagcta ctcaggaggc tgaggcagga gaatggcgtg aacccaggag gcggagcttg 16560
cagtgagtcg agatctcgcc actgcactcc agcctgggca agagagcgag actccgtctc 16620
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa gagctgtcac tggtgacagt agcatgaggt agatcatggt 16680
ctacaccaaa atgggggatg tagtgccact gaggccagag ggaaccacac cctcaaaggt 16740
ggggagttat ggtatggggg ggtcctgggc gtggagtctt ttaattcttc agacaatcct 16800
gggagcagct gtccctgttt catagagagt ggggtcacac agctggtgag tgggcagcca 16860
agactctgtt caagtttgtg tgggttcaac acttgtggcc acggtggagg ggcatctgag 16920
ccaggcctca gagagtggca gggagaagtt gggtggggca gggcgccctt ctcattcctc 16980
tgaggctcat cctctcggtg cctccatttc ctggaaaggg ataataaggt tattgtgagg 17040
atcccctgag ttcatatatt cagacactta gagccaggca cacagaaggg ccggggtcgg 17100
ctagtttgat tgctgaggta attgctaata tcttccagtt tctattggtc aaggttccgc 17160
agagaagcag agccagtagg atgtatatat taagagtttc aaggaattgg ctcatgtgac 17220
cctgggggct ggcaagtctg aaatccacag ggcaggccag gcaattcctg cagaatttga 17280
tgttgcagta ttaagtccta aggcaggcct ggagtagaat tccttcttcc ctgggaggcc 17340
tcagtgtgtt ctctgcaggc cttcaactga ttagatgagg cccacccacg ttacggagag 17400
taacctgcct tactcagtct cctgatttaa atgttagtca catctaaaaa gtattttcgc 17460
agcagcattt ccactggctt ctgaccaaac atcaggtcac caagttgatc cccaaaatta 17520
accatcactc tgtgcctgta agggaggggc tgggaatggg gaacagttct ccccaggggg 17580
tgacctaggt ttgttcctcc caggcctgga gtttattcgg aaaagccagc tggtccagcc 17640
cgtggggcca ctggttgtgc tgctgccctt ggcgggtggg tacagccggg tcttcaacgc 17700
cgcctgccag cgcctggcga gggctggggt cgtgctggtc accgctgccg gcaacttccg 17760
ggacgatgcc tgcctctact ccccagcctc ggctcccgag gtaggtgctg aagctgctgc 17820
cccaagacgg ggagcgaagg gcaggcgggc ctcgtgggct tcttgcagca cgttcctgga 17880
ggctgaaccc ttctggcttt ggaaggagtc gtcagagccc ccccgccatg cgggaggctg 17940
gggaggaatg gcctcgagcc tccatcatcc cagagtctga acagcagtga ccccgccacg 18000
cccccacgta gcggcgccca cgaagccacg cccccacacc ccgtcctggc cactctccct 18060
cttgagggtc tcctggtagc cgccccctcc ccatctccct ccccaggccc tgcgtcctct 18120
gcccaatagt cttagggccc gcccaatatt cttagggccc gcccaatagt cttaggccct 18180
ccccactatc cagatccctc cgcagctgca tgactgacca cttgagcgag gctaatgtga 18240
atgggaacag ttgagggctc agacctcacc cgagggacat ccagagagtg tgccgcaggg 18300
ccgtgcagtg tggctgccgg gacacagaca cggagcctcg gccctgagga gctggggggc 18360
agtgaccgtc cctcctgtga ccaccactcc tccagtgtca ggtcactgcg ggtatctagg 18420
ggagagaatc ttgttccact tcaagtctgg aacttcaagt ctgtgtgtgt gcgcgcgcgc 18480
gttgtgggtg gggattgcgg agcagaagca tacctgacag cggtaaccca gatcctccct 18540
ggcctcggag gcttccctgg cagcccaatt taaaggcatc aagcaaacaa agcccaacac 18600
atctctgcct tgccctctca gtctccccca gtggcactta gagccacctg atacaccgag 18660
tagtttccta tctccctcac tagaatgtaa actccacagg ggcattggga atgctgcctg 18720
gctatggtag ggacagaggg gagcaccagg gcggggcagg ggtgccagag ttctgcctgg 18780
ggagtcagat tttccttagg aggggacatt tgaatgggac ccaaacaggt gtatagcagt 18840
tgttcagccc agctggcaag gcctcagttt gcttctgcaa cccctctctt gggctccttt 18900
ctgtgccacc tacctcctca cctttccagg tcatcacagt tggggccacc aatgcccagg 18960
accagccggt gaccctgggg actttgggga ccaactttgg ccgctgtgtg gacctctttg 19020
ccccagggga ggacatcatt ggtgcctcca gcgactgcag cacctgcttt gtgtcacgga 19080
gtgggacatc gcaggctgct gcccacgtgg ctggtaagtc accaccccac tgccttggcc 19140
accgtgatgc taacagccct ttggcggtca gggtctgtgc caggacctcc agtgccaggc 19200
tctgtgcagg gggaccagag atgagacagg cctgatggtg ccttcatgga cactcagtct 19260
gatgagggag acgagtgcac agtgggaaca cgaggttagg gctgtattag agggagccca 19320
gaggaggcac ctgcccagcc cgagggtcag agaaggcttc ttggacaagg gacatttgat 19380
ctggagcttg atggatgaat aggagtccac ctggccgata agacagcaac taccaaggct 19440
tagaggtgtg acggaaggct gtcttacctc actgtgtgag ggactgcagg cggcttacct 19500
tctagaagag agcttggtgt ctctggtgtg tgcacgtgtt tttgtgtgta tgtgtgtgcg 19560
tgtgtgcact ggcaggagtc ccctgctggg gcaggagggt caggccgtca ccatctttca 19620
ccattcaccc ctgtaccagg cattgcagcc atgatgctgt ctgccgagcc ggagctcact 19680
ctggccgagt tgaggcagag actgatccac ttctctgcca aagatgtcat caatgaggcc 19740
tggttccctg aggaccagcg ggtactgacc cccaacctgg tggccgccct gccccccagc 19800

acccacaggg caggtaagca ggacggcagg gtgggcgagg ccaggctggg gcttgggagg 19860
tctgtgtgac cttgacagtc tctcccctct cccttgtctg tgtaaggagg atgacaccac 19920
cttaaatagg attaaatgag aaggggggctc tgaaagggct ttgcaatatt ttcataacat 19980
gtttttatag agacagttga gtatgttctt taagccctcc tctctcctac catgaactaa 20040
agatttttgt ggaggtcccc tcactcccag caccccctcc tcatcccagg cacttttgc 20100
aggttggcag ctgttttgca ggactgtgtg gtcagcacac tcgggtccta cacggatggc 20160
cacagccgta gcccgctgcg cccaggatga ggagctgctg agctgctcca gtttctccag 20220
gagtgggaag cggcggggcg agcgcatcga ggtggctacc cctccttcgt gtgtgtgtgt 20280
gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtga gtgctgggcc ctgagggacc 20340
cgcagcaagc ccctccatcc tcgacactcc agctcttctg taagcttaca gggctggcca 20400
gagcaggagt ggggcactcc tcatctcacg ctgctggggg ccgctggaga gagccacagt 20460
gagaaggatt tcctagaggc tgcaggacag tgctggatgg attttcaatg ggtgctggat 20520
gggtgtcagc gtgagggtca gggatctgct actctggact cagccatctc taggcccttc 20580
tcactcaggt gctccatggt tctgggagct gagaaatctc aaaccagcaa aaaaggggaa 20640
ttgatgttga tgctacaggg tagtgcacag atgccatctg gtcgcagcgt tttggtggaa 20700
gggcagtgcc cagtcaggag agtgaggagg ggcaggcatt tctggcctgg gagatggtgt 20760
cttaatgctt gtgtgggagg cagagtgggt ggggtggagc ccgctgggtc cttgctttgg 20820
cctcttggat ttccctgtat ctccattttg aaaccactct gtgtttggaa gaacttttga 20880
gtattcagag ctgcccattg gcagaacagt ctactttggg caggagcgag ctccttgtcc 20940
ccagaaggct aggggcaggg tctgactggc ccctggtagg gacactgacg agggtgcttg 21000
agtttgatcct gtctagtccc tttctctgtt ttcaaagccc attctaaagc agattcctat 21060
ttctgtcttt gactctcagg cccaaggggg caagcgggtc tgccgggccc acaacgcttt 21120
tgggggtgag ggtgtctacg ccattgccag gtgctgcctg ctaccccagg tcaactgcag 21180
cgtccacaca gctccaccag ctggggccag catggggacc cgtgtccact gccatcagca 21240
gggccacgtc ctcacaggta ggaggctggg cctgccctgg ggtgaggaga gttccctttc 21300
tccttatgca cccactgccc tcgaggcttg gtcctcatga gtgtgatcca tgagactgga 21360
acccgacttt ccattccata ctctggttct gtcacttcca tgccctttga ccctgggcag 21420
gtgaccttac ttctcgtctc agcttcctcc tccataagag ggaaaaaggt atcacctgcc 21480
tcattgtgtt gcgaggagat agggcactgg cctggagcat ggcaggtgct ttgcctaagg 21540
tggtgcagtt caggagaggc agctccagag agaggacccc ggctggggct gaaaggaggg 21600
cagacctcgg tttgaatttc actctgccac tcgatagctc tgtgacctga gcaagttact 21660
taacgtctct gtatgaggaa atgatgggtg ctaagcactt agcttaatgc ttggacaata 21720
tagattctag ctatcgttac tattattgtc atcacctgtt gctttaaaat ccagtctctg 21780
gtataggcaa ctattgatag gctaccctgt gtcgaaaaca tgtccaggca ggtagcagga 21840
agtcacagat ggggactctt ggggcatcaa gggctggcgc cccaaggctg agctgttctg 21900
gttgggtgga gcgtgagagg tctgggaaga cagtggagct ccagcctgga ataagaggct 21960
cagagttgat tctcgtctga gcatgtccag gggagccact gagggtttgg gaacaggaag 22020
gtgagggtga gaacctaact ctgggcacag caggctggca tgtgggatgg atgttcagga 22080
aagatgagcg tagtcaggtg gctggtgccc ttgtccaggg gagaggctcc atccggtccg 22140
gggatcctgg cttggaggga agtccgccat gctgtaatca cactcccctt tggaagtgct 22200
cagccgatga actcacaggc acatgtcagt ttgaagtcat ggaatctgac tctatgaggc 22260
acacctcaaa gagccccatt ttgcagctaa gggaactgca ggctggacat gctgagtgac 22320
tgccctgagc ccttgcatct aggacataga gaatgctagt aaccacgacc ctaccatgtt 22380
cagagcacat gccaggctcc atgctggcgc ttcacacgtg tcatcttcac agtgtccctg 22440
tgagtaggtg cggtttctct ttccatctta caaatgagta aacagagcct cagtgtagct 22500
gagtaataac tattttcggt ttcttagcca atgcgtgtgt ctgactccta agcccatgga 22560
gggcatcccc aggtggtcca gacagacccc agcttaccgt tgaacttctg cctgctggct 22620
gcatggggag tttgggggaa gtttgagcat ctcaggccat agagcccctg cttcactgtc 22680
tccatctctg ggtggagaga tgatgttttt cctgagaaac taaggctcag gttgaatggc 22740
tctcccatgg gcacacagct ggtcaggagt ggagttgaga acacaggagt cctgatgctc 22800
aggccagcat ctcttatctt ctttgagttg tttctgggtt tcctagctcc tgcctcacac 22860
tttaaagaga gaaggtctga tggggatggg cactggagac ggagcattcc agcatttcac 22920
tatctgagct ggccttcctc tgacccaggc tgcagctccc actgggaggt ggaggacctt 22980
ggcacccaca agccgcctgt gctgaggcca cgaggtcagc ccaaccagtg tgtgggccac 23040
agggaggcca gcatccacgc ttcctgctgc catgccccag gtctggaatg caaagtcaag 23100
gagcatggaa tcccggcccc tcaggagcag gtgaggaggc ctgtgaggac gggtgggtgg 23160
ggtgccgtgg ggtggcgtga gtctctcctg tgcagctttt ctgggtcagt ttgtgccacc 23220
accataccgc catgcatcag ggtggcggtt tgccgggtag atgctgtggg cagcttccgc 23280
cattgtgtgg acagtgtgtg tatgtatctg tgtgtggctg ggtctgtttt tgcttttgtc 23340
cagatcagta aggtttgttg cctgagtacc ccactccact tggtgtagaa tgtgcataaa 23400
tttgccataa agaaatacaa tatgcatgca tttattgatt gatctatttt tttctaagat 23460
ggggtcttgc tatgttgtcc aggctggtct caaattcctg ggctcaagcg atcctctggc 23520
ctcagcctcc ccaaatgttg ggattacagg catgagccac tgcacctggc ctctctgatc 23580
tatttaacaa acctgctggg aggttctcag ggtcaggagc agcactgggc tgtgaggaca 23640
cagagctcac tcagccatga cccagagggg gtgcctgagc tgcatgccga aggttgttag 23700
catgaccagc aaggcaagaa aaggccctgc ggagattagc gaggcacgtg ccaagccctg 23760
gaatgtgaga gccaggcctt ctagaaacct gggtgtggac atgaccaaca gttgctctgg 23820
aactctcctt tttaaaagcc agtgggagct tcttcaaagg cagccctaag gagtccgctc 23880
ttaaatgaac tcagactcgg ttttaaaatg caagtctgtg ttgattctgg tctggatggt 23940
gcattcctcc atagcaaaag acagtgttgt tcttggatcc actttccctg ggtgcactga 24000
gggctgcgag gttccaggtg ctcttccggg cactggggag ggatacaggc tggacagaca 24060
tgttgttctc cctcctggag catctgtttt agtgggggag gacagaaaac aaaccagtaa 24120
attacagagt actgaaaaga tgcgatggag aaaactatag caaggaaggg aatggggtgg 24180
gggagaagtc aggagaggtc ttgctgagaa ggtggaggaa atgggccatc aggcagggaa 24240
tgtgttccag gcagagcaaa ggccccgggg tggggatgcg cccgggagta ccaggaaacc 24300
agaggtggga gtagttacga ggtgggggat gcctcagagg ggacagggcc aagtcaggtg 24360
agaccgaggg ccacagtcag gagtcagctg gggccacaca ggggtccagc ctagggggag 24420

tgcgatctgg cctggatctg aacctctcac tgtggcctag ctgctgagct gagaagagat 24480
gacaagggcc ttgggcagaa gcagggagac tggagggagg cggtggaggg tccaggcgtt 24540
ggggcggggc tcaggctgga gtctgaaggg agcctgcagg cctggtgggt ggacatggat 24600
gggagaaggg gaggacggca ccaaggctcg ggcccctgga cagatgcagt tgccattaag 24660
tgggatgggg caggctgtgg ggccgtcagt ttcagaagga agatgagttt ggcattggca 24720
tggtaggcat ctgtctgtcc ccgcgcccct caaaccaggc atgaagcagg agctcacgtg 24780
tttggtcatc gatggtgcag aaccgccggg gcgggaggtg cggggtggga gatatgtgtt 24840
tgtgtctcaa atgggctctg agccagggag ggctatctgc cccttggcct cacagcggga 24900
tgttggaggg agaaatgaag tgtaggtggg ggtcccgggc catgctggac tgtgctttct 24960
tctcctcggc tctggcaggt tatcgtggcc tgtgaggacg gctggaccct gaccggctgc 25020
agtgccctcc ctgggacctc ccatgtcctg ggggcctacg ctgtagacaa cacgtgtgtg 25080
gtcaggagcc gggacgtcag caccacaggc agcaccagca aagaagccgt ggcagccgtt 25140
gccatctgct gccggagccg gcacctggtg caggcctccc aggagctcca gtgacagccc 25200
catcccagga tggtgcctgg gtagggtcag gggctggggc tgagctttaa aatggttcca 25260
acttgtccct ccctcagccc tccatggcct agcccgaggg gacggggatg cttccacctt 25320
cctggagctg ctggcctggc ccttgagtgg ggcaggctcc ttgcccagaa ctcactctgg 25380
atgccccctc ccctggtgga ggtgccagga agctccctcc ctcactgtgg ggcatttcac 25440
cattgaaaca ggttgagctg tgcttggtgc tgccagctgc tcccaacatg ccaacatctg 25500
tgggcagaac ggcttttatt gagctcttgt tcggtgccag gcattcagtc ctcacgtctc 25560
caccaaggag gcaggattct tcccatgggt aggggaggag gtggtagggg cagcagggac 25620
aagcatcgtc agggggcgag tgtgaaagat gctgatggcc ctcatctcca gctcactgtg 25680
gggaagcccc ttggggctcc cttgattagt ggaggctcag ctttttggat ggcatctagc 25740
cagaggctgg agatcaacgc gtccctggtg gtcatgggct gtgccttgtt ttcctgagtg 25800
acctttactc tgctctatgc caggctgtgc taacaacacc caagggtggc ctgcagggag 25860
ccgtcaccta gcactgactc tgcagtgtgc aatggtgcac gcaccgtctc agccaacccg 25920
ctccactacc cagcagacta cacatttgca cccctgcttt acaggggaag caacctggaa 25980
ccagaggagg catgcctgcc aagctcacac agcaggaact gagccagaaa cccagattgg 26040
gctgcctctg aagccaagcc tcttcttact ttaccccgca ggtaacagtg aggctgggaa 26100
ggggaacaca gaccaggaag ctcagtgagt gatggtggaa cgatgcctgc aggcacggaa 26160
cttttcccgt atcatctagg cctgattcac tgtggcctga tggagatgct tctaagggat 26220
ggtgggagga gagggacaac tgtccctcct tgagcaccag ccccacccaa gcaagcagac 26280
atttatcttt tgggtctgtc ctctctgttg ccttttaca gccagctttt ctagacctgt 26340
tttgcttttg taacttgaag atatttattc tgggttttgt agcatttta ttaatatagt 26400
gacttttaa aataaaaaca aactttgtcc tgacttttgc atagacttga ctgcctcggg 26460
tgatgccttg tttatactag gaactgggta agtttgttga gtaagccagg tacttgtatc 26520
ttgagtacaa gtattgggta agtactggtg atgtgaactt actccctgtg cctgtcctag 26580
gaatgaaatg aatgtcttcc tgcagctccc ctgatgaccc tggcagtcaa agtgcctcct 26640
ccttggtgac ggatgcccta catcctagat gctctgttgt cctaacctcc caatcccctt 26700
ttcattcttt tctccccagt tcctggcaca gggcctggcc cagagtattt atggaataaa 26760
ttacagtgcc agatgcttct gtgatgagcc agtgctaagt ctatggctat ttttcatgat 26820
ttaaaattca gaacagtctc aggtcgggtg caatggctca cacctgtaat accagtactt 26880
tgggaggctg aggcttgcat gtaggagttc aagaccctgg gcaacacaaa cgtcatctct 26940
acaaaaaaaa ttttttttaat taggtaggtg tggtagcaca tgcctgtggt cccagatact 27000
c 27001

<210> 1545
<211> 3891
<212> ADN
<213> Homo sapiens
<400> 1545

ttatgagaga aaggcagagg gagatttgac acacacagga ggggccacgt ggagacagag 60
gtggagattg gagaaatgtg gccacaagcc agggaacacc agcagccacc agaagccgga 120
agacgtgagg cagggttctt cccagagcct tcgctgctga gtctgggaat ttgttaccga 180
agccataaga agtgggtaca cgccctgagc ctcccacact tgctcacctg tcctgagatg 240
agaatctcta ctctgcagca tatttggagg atcactgcgg gggccacaga ggtgctgttc 300
agatggcact tcagaagact caggagaccc tggggcagga gcagtttgac tgacagccca 360
gagggctgcc ctctgattcc acctgaggcc ctgcttttcc tggctgcagg ggttccaggg 420
ccaggccatt tccgctggcg caggactctg ctagcagcaa cctgcctgaa gtcttccttt 480
ggcctggctg agagtttctg agacctgcgc tggagcggag gtgcttcctt ccttgcttcc 540
tttcttcctc tctcccttct ccatccagca ggctggacct gcctggcatc tgtgagctct 600
ccctactttc tcctataccc taacctttgt cctgcatggg cgactccccc agtgagtctc 660
ttgcagcttt taccccagtg cctgcttctt ggagaatcca aactgatcca gttagggatg 720
ataaagtgta gggtaggtgc tcggtgactg ttttctctga ggttgtgact cgtgtgaggc 780
agaagcagtc cccgtgagcc ctcctggtat cttgtggagt ggagaacgct tggacctgga 840
gccaggaggc ccagacatac atcctgtccg agctgcagct tcctgtctct aaaatgagcc 900
ggccagcgca ggtggccaga catcactgtt attctccttt gagtctttaa atcttgttgt 960
ctttcttgca gactcggtga gctgtgaaag gctataatag gggctttatt ttacactttg 1020
atactatttt ttgaacattc atattattgt tagatattga tattcatatg aaggagcagg 1080
atgacttggg tccttcttgg cagtagcatt gccagctgat ggccttggac agttacctgc 1140
cctctctagg cctcccttc cttgtctatg aaatacatta tagaatagga tgtagtgtgt 1200
gaggattttt tggaggttaa acgagtgaat atatttaagg cgctttcacc agtggctggg 1260
atgtgctctg tagtttctgt gtgttaacta taaggttgac tttatgctca ttccctcctc 1320
tcccacaaat gtcaccttgg aaagacggag gcagcctggt ggaggtgtat ctcctagaca 1380
ccagcataca gagtgaccac cgggaaatcg agggcagggt catggtcacc gacttcgaga 1440
atgtgcccga ggaggacggg acccgcttcc acagacaggc cagcaagtgt gacagtcatg 1500
gcacccacct ggcaggggtg gtcagcggcc gggatgccgg cgtggccaag ggtgccagca 1560
tgcgcagcct gcgcgtgctc aactgccaag ggaagggcac ggttagcggc accctcatag 1620
gcctggagtt tattcggaaa agccagctgg tccagcctgt ggggccactg gtggtgctgc 1680

tgcccctggc gggtgggtac agccgcgtcc tcaacgccgc ctgccagcgc ctggcgaggg 1740
ctggggtcgt gctggtcacc gctgccggca acttccggga cgatgcctgc ctctactccc 1800
cagcctcagc tcccgagggg aggacatcat tggtgcctcc agcgactgca gcacctgctt 1860
tgtgtcacag agtgggacat cacaggctgc tgcccacgtg gctggcattg cagccatgat 1920
gctgtctgcc gagccggagc tcaccctggc cgagttgagg cagagactga tccacttctc 1980
tgccaaagat gtcatcaatg aggcctggtt ccctgaggac cagcgggtac tgacccccaa 2040
cctggtggcc gccctgcccc ccagcaccca tggggcaggt tggcagctgt tttgcaggac 2100
tgtgtggtca gcacactcgg ggcctacacg gatggccaca gccatcgccc gctgcgcccc 2160
agatgaggag ctgctgagct gctccagttt ctccaggagt gggaagcggc ggggcgagcg 2220
catggaggct gcagctccca ctgggaggtg gaggaccttg gcacccacaa gccgcctgtg 2280
ctgaggccac gaggtcagcc caaccagtgc gtgggccaca gggaggccag catccacgct 2340
tcctgctgcc atgccccagg tctggaatgc aaagtcaagg agcatggaat cccggcccct 2400
caggagcagg tgaccgtggc ctgcgaggag ggctggaccc tgactggctg cagtgccctc 2460
cctgggacct cccacgtcct ggggggcctac gccgtagaca acacgtgtgt agtcaggagc 2520
cgggacgtca gcactacagg cagcaccagc gaagaggccg tgacagccgt tgccatctgc 2580
tgccggagcc ggcacctggc gcaggcctcc caggagctcc agtgacagcc ccatcccagg 2640
atgggtgtct ggggagggtc aagggctggg gctgagcttt aaaatggttc cgacttgtcc 2700
ctctctcagc cctccatggc ctggcacgag gggatgggga tgcttccgcc tttccggggc 2760
tgctggcctg gcccttgagt ggggcagcct ccttgcctgg aactcactca ctctgggtgc 2820
ctcctcccca ggtggaggtg ccaggaagct ccctccctca ctgtggggca tttcaccatt 2880
caaacaggtc gagctgtgct cgggtgctgc cagctgctcc caatgtgccg atgtccgtgg 2940
gcagaatgac ttttattgag ctcttgttcc gtgccaggca ttcaatcctc aggtctccac 3000
caaggaggca ggattcttcc catggatagg ggaggggcgc gtaggggctg cagggacaaa 3060
catcgttggg gggtgagtgt gaaaggtgct gatggccctc atctccagct aactgtggag 3120
aagcccctgg gggctccctg attaatggag gcttagcttt ctggatggca tctagccaga 3180
ggctggagac aggtgtgccc ctggtggtca caggctgtgc cttggtttcc tgagccacct 3240
ttactctgct ctatgccagg ctgtgctagc aacacccaaa ggtggcctgc ggggagccat 3300
cacctaggac tgactcggca gtgtgcagtg gtgcatgcac tgtctcagcc aacccgctcc 3360
actacccggc agggtacaca ttcgcacccc tacttcacag aggaagaaac ctggaaccag 3420
agggggcgtg cctgccaagc tcacacagca ggaactgagc cagaaacgca gattgggctg 3480
gctctgaagc caagcctctt cttacttcac ccggctgggc tcctcatttt tacgggtaac 3540
agtgaggctg ggaaggggaa cacagaccag gaagctcggt gagtgatggc agaacgatgc 3600
ctgcaggcat ggaacttttt ccgttatcac ccaggcctga ttcactggcc tggcggagat 3660
gcttctaagg catggtcggg ggagagggcc aacaactgtc cctccttgag caccagcccc 3720
acccaagcaa gcagacattt atcttttggg tctgtcctct ctgttgcctt tttacagcca 3780
acttttctag acctgttttg ctttgtaac ttgaagatat ttattctggg ttttgtagca 3840
tttttattaa tatggtgact ttttaaaata aaaacaaaca aacgttgtcc t 3891

<210> 1546
<211> 29001
<212> ADN
<213> Homo sapiens
<400> 1546

acgttttaaa aaaaacattt tcatgtaaat ttaaaaaaat tgaacattca cacaaaaaga 60
tgccccctcc cttgcaaaaa agagtatgcc cgttcaaaat gttgaaatgt acactcacag 120
caatggtggc tgcagactcc aagtttctga ggttggagaa ggtagccagg gagcataaaa 180
gtgagttcta tctactcatt cagtctatga ggggaaggca atggctagaa aagcattttg 240
agggacagta aaagtggcat ttttagaggg aggaagcctt gaggatgctt gtggggtgaa 300
gggaaagaat aactcaggaa gaggcattta gggataagag gaggagagga gatagtggag 360
gtaggtgatc cctgcggagg ccagattggg gcaggggagt gtcagctgag tataagagga 420
tggtcccctc tgccctgaag gaggaaggca ggaggggaaa aggatgggtg ttgacccaga 480
aagcacttgt ggtggagggg aggccccaga agaggcttct gacttaccct gattgctggt 540
acctctcagg ggagctggct gcttatttgc tggccagggt gtgggggaac ccatttgaga 600
agagggagaa ggtgacacaa ttcctttggg caacttatgg gaggggtaat tggtgaggga 660
tgaaagccct gccaagtggc aggaggccca gctggggctg cccctcataa gagtgcagtg 720
gaggatatgg gatgagaagt gactgccccc ctggttccat ctgtcgcaga gcccagggtg 780
cttccttcct cccccacctc cctcagaaca cacccactgc atgctggaca gcagcccccc 840
tcctgggcct ggggacatcc atgtccctct gtgcacaggc ttcatcattc tctgggtgca 900
cggtaacgac cccggtaggt gagaggccaa ggtcccaaag gggagcagca gggaaagtta 960
gctcccatct attcttgctc caggggaggc ctttgatgag gaagctgcca aaagcacatt 1020
gcaaatacaa ttccaattac aggcaacagg aaggagaacc acctctgcca cctctgtcag 1080
caaaccatga gctcctactc tgtgctgcga tggcgggctc gatggggata actctgacct 1140
tacctcatgg agtcactgtc aacccactgg ttgcactgtc tttgtgcact ggctctctgg 1200
agtgaggtct ttgcaaacaa agtggaaaga gcatcaactt tggactccag cacctagatt 1260
cagagcaggc catttcactc ggaatctgct gtgcatctgc aagggaggat cataaattcg 1320
cctttgtttc ttcccagtat cgacagccct tccagaaaga gcaagcctca tgtcatgcca 1380
catgtacaat ctgaggccag gagctctctt tccccttttc atcctcctgc ctggtacaca 1440
ataggtgttt actggatgct tgtccagttg atttcttgaa catggtgtgt aaaaggaatc 1500
tttgcaaatt gaatcttctg gaaagctgag cttgtgccta ccatagaatt ctgaatgtac 1560
ctatatgacg tctttgcaaa cttaaaacct gaatctttgt agtataaatc ccttgaaatg 1620
catgtaggct ggacatcaaa agcaagcaat ctcttcaagg agcagctagt tggtaaggtc 1680
agtgtgcagg gtgcataaag ggcagaggcc ggaggggtc caggctaagt ttagaaggct 1740
gccaggttaa ggccagtgga aagaattcgg tgggcagcga ggagtccaca gtaggattga 1800
ttcagaagtc tcactggtca gcaggagaca aggtggaccc aggaaacact gaaaaggtgg 1860
gcccggcaga acttggagtc tggcatccca cgcagggtga gaggcgggag aggaggagcc 1920
cctagggcgc cggcctgcct tccagcccag ttaggatttg ggagtttttt cttccctctg 1980
cgcgtaatct gacgctgttt ggggagggcg aggccgaaac ctgatcctcc agtccggggg 2040
ttccgttaat gtttaatcag ataggatcgt ccgatggggc tctggtggcg tgatctgcgc 2100

gccccaggcg tcaagcaccc acaccctaga aggtttccgc agcgacgtcg aggcgctcat 2160
ggttgcaggc gggcgccgcc gttcagttca gggtctgagc ctggaggagt gagccaggca 2220
gtgagactgg ctcgggcggg ccgggacgcg tcgttgcagc agcggctccc agctcccagc 2280
caggattccg cgcgcccctt cacgcgccct gctcctgaac ttcagctcct gcacagtcct 2340
ccccaccgca aggctcaagg cgccgccggc gtggaccgcg cacggcctct aggtctcctc 2400
gccaggacag caacctctcc cctggccctc atgggcaccg tcagctccag gcggtcctgg 2460
tggccgctgc cactgctgct gctgctgctg ctgctcctgg gtcccgcggg cgcccgtgcg 2520
caggaggacg aggacggcga ctacgaggag ctggtgctag ccttgcgttc cgaggaggac 2580
ggcctggccg aagcacccga gcacggaacc acagccacct tccaccgctg cgccaaggtg 2640
cgggtgtagg gatgggaggc cggggcgaac ccgcagccgg gacggtgcgg tgctgtttcc 2700
tctcgggcct cagtttcccc ccatgtaaga gaggaagtgg agtgcaggtc gccgagggct 2760
cttcgcttgg cacgatcttg gggactgcag gcaaggcggc gggggaggac gggtagtggg 2820
gagcacggtg gagagcgggg acggccggct ctttggggac ttgctggggc gtgcggctgc 2880
gctattcagt gggaaggttc gcggggttgg gagacccgga ggccgaggaa gggcgagcag 2940
agcactgcca ggatatcctg cccagatttc ccagtttctg cctcgccgcg gcacaggtgg 3000
gtgaaggagt gaatgcctgg aacgtactgg gaactgcacc aggcacagag aaagcgggct 3060
tgccattata gtgggttccg atttggtttg gaaaacatgg gcagcggagg gtggagggcc 3120
tggagagaag gccctacccg agacaggggc ggggtgggaa ggacggcaga tgctgggagc 3180
acgaggcaat ttctttatga cacagaactc atgctctagt attccatctg tttcagccga 3240
agaaaagaac cagctgaagg ggcaggggag aaggggcgga ggtattctcg aggcccattg 3300
gcgtccttta ggactcaggc agggaagggc ccttggtgct ctggagccgg aggtggtgcg 3360
cctggtactg ggaccccgga gctgagcccg gcgcctcagc ccacctggct gtctgccgac 3420
cgtgtgcggg gcgagtttgc tcaacaactc tgccagcttc tggccctcag gctgtgggaa 3480
gcttcttccc ggggcgagac cactagcttt ttctaagtat taccagccca ggacttggct 3540
gaggttctgt gtccccagc ttggagtcag atgtggggtt gaatcttggc ttcctctcac 3600
tagctgtggt gcttgacaag tcacttatcc ttgagcctcc attgcctaat ctttaaaagg 3660
gaggtgacaa tcgtccctac ggctcagtgg cagcagatgg ggagatgaag ggaaagttct 3720
gttgaccatg agtgaactta caatgcaagc cccgggggga tcacttgcag ttttgtccct 3780
gtctgcagtg tgacctgttg gtgacattgt ctttgctcca aaccacagct cctggggcag 3840
aggggaaaat tctgccactc acagctgcct gcccacgctt ctgtctgagt gtgctgggtg 3900
gcaggatggc aagtccttac tcagctcagt atagccctct tccttgttcc ctgagccttt 3960
gactttctcg agggatgttg tggggttgtg gccaggataa gaaagggcat ttcaagttac 4020
cactgctcca aaacaactgt tctggaaata gtgagtaccc catcctgaga ggtgagtaag 4080
cagaggctgt atgaccacct gaaccaagcc cttgaggatg tttcttctct ggtggaagtt 4140
tggaacagga gcctcctcaa gttcatttat tcattcattc aatggttatt ttgtgggaat 4200
cgaatttaga atgaaaatat tttttggcaa gcagaaaata atttttagac caatcctttt 4260
cttttagtca tgagaaactg aggcccagag agaggaggtc accccaggtg cattagaact 4320
gggtttccag aactgacact ccactgcaca gagtactctc ccaattcatt caatttttat 4380
ttagcggaag gcattttcag atgggtcttt gaagcattag taggagttca gcgatgatgg 4440
tgtcatgaga attttattct aggattagga ggtaccatga acaaagatac agagctggga 4500
aaaccagagg tggaagataa ggagcacatg tccacagttc tttttctttt ttttttgaga 4560
tggagtttcg ctcttgttgc ccaggctgga gtgcaatggt gcagtctcag ctcactgcaa 4620
catctgtctc ccgggttcaa gtggttctcc tgcctcagcc tcccaagaag ctgggattac 4680
aggtacctgc caccacgccc ggctaatttt tgtatttta gtagagaagg ggtttcacca 4740
cgttggccag gctagtcgca aactcctgac ctcctcagtg gatccgagga ggtgatcctc 4800
ccgcctcagc ctcccaaagt gctcgaatta caggtgtgag ccaccacgcc tggcctccac 4860
agttctttat ccaccgtctg aaatgtaaaa tgttacgaaa accaaaagtt ttttttgtga 4920
tttatttgat ggtagcacct gacgtgaact gacatgagat tatttttaat ttagttgtgt 4980
gaatatgcat attcatatat tttgctgcat agattacagt atgcagctcc agattcttcc 5040
aagcagactc tgattgccca ttactgcctt tctaaaatcc aaacaagttc tgaggttcaa 5100
aaccgttttg gccctaaggc tttgggtaaa gggggtggac tctgttctac tctgactgga 5160
gtccaagatg catatatata gagatatggg tgatggggct gcaaggtagg ttgaggtagg 5220
ggccaaggag gagcatggag tttggacttg attcatgagg ctgtggggag ccagtgaagg 5280
ttcttaagca ggtatgtctg cctgagagca gttggagcag acaagagcta aaaaccaaac 5340
aaatcaccat agatagtggc tgctataatt tgtttgtccc ctccaaatct catgtggaaa 5400
tttggtcctc agtgttggaa gtggggccta atgggaggtg tttgggtcat gggggaggaa 5460
cccctgtgaa aggcttggtg ccgtccttgt gataatgagt aagttctccc gctatgattt 5520
cccttgaagg ctgattatta aaaagagctt ggcacctccc tctcttctct cttgcttctt 5580
ctcttgccat gtgattgatc tctgcacatg taggctcccc ttcaccttct gccatcagtg 5640
aaagcagctt aaggccctca ccagaagcag atgctggtgc catgcttcct ggagagcttg 5700
cagaatcatg agctgaataa atccctttc cttgtaaatt actcaccttc aggtattcct 5760
ttatatagca acacaaaagg actaagacag tggccttgac ttttctctct ctttaagaag 5820
tgttgccttt gctcacttag tcatcccttc tgcctgcatt tgtagagcat ctggatggga 5880
gatttatata accgtcactc ttgactttcc cagcaggcct atgtcatagg tactgtggtc 5940
tctacaatac agcagaggta tctgaggctc cgagaggttg agtgacttgc tcatggctgc 6000
acaaccagta aatattggag ctggaattca ggtccacggt ttcctggctc caaagcccat 6060
gatttttcc ctcaatttat tctgactggg gcatgggggga gggggtggcc tttgggcagg 6120
gccaccagga gcgaccaggc ccgtagagag ctgggtgcag gtacagagga aaacctgttg 6180
tcgagtgtgg cccgtagttc ccatttttgc ctgaatggca catttgaaag tgttatataa 6240
ccatgtgaat aataatagtt ggcctatatg agttctttaa tttgcttttt ggtccgcatt 6300
tggtaacttc tttatcatct actatactct gttgtgtctc ttttgttgta atttgtaagt 6360
aggggtgaga taaagtacac ctagggtttg ctgggtttct tccatgtcat catgttcctc 6420
cttgcatggg gccaggatcc gtggaggttg cctggcacct acgtggtggt gctgaaggag 6480
gagacccacc tctcgcagtc agagcgcact gcccgccgcc tgcaggccca ggctgcccgc 6540
cggggatacc tcaccaagat cctgcatgtc ttccatggcc ttcttcctgg cttcctggtg 6600
aagatgagtg gcgacctgct ggagctggtg agccaccctt tttgggaatg gcacttcctg 6660
atagggctgg gccactgcat atacactggg gactgtgctt agtaggccca ttgctgaaaa 6720

tcagaagggg acagcaagta tgtattgagc acttatcggg taccaagcac agtaactact 6780
ggctttctgt atagaattcc ctttaagcct ggccatgccc cagtggtacg tctatcttca 6840
tttgaaagac gaggagactg aagttcagag gggaccacac agacagctag gggtagagcc 6900
tggatcaaac ccattggtct gcctgccagc cattcttgtg ccaatgcatc tgctgcctac 6960
ggaaacctgt agggacaagg ccctgggatg ttcagtggag cctgagtcat tttataaaaa 7020
agcatgactc tagggtccaa aattcctttg aagctgttgc tatccagagt gaagtccctt 7080
ctttaggaca gggtggccct cctccctcct ggatgtcaca tcttcggtgg aggggcagaa 7140
aggggactgg gtattctcct caccctggcc ctagtgcttc aaatcttaaa aaaacgtttt 7200
tatttgtgct tctgcaccac cttctagccc acctcgtttc ctggcctcta acttgatgag 7260
agcgtgtgtc attttcacac tgattctcca catggcaggc ggtgcttctt agcctcctgc 7320
agacagtgag gccccacggt cttgtccaag gtcacacagc gtgtaatggg cagggtcaga 7380
gtctggagtc tggacctggg tctcctagct gcactgcact gctgccccat gggttaatca 7440
gctcagcata ccgtggctga acagctacct cataccaagg cctgtggcgc catgacaggg 7500
attgacaggg tccctgcctt ggaaacccgt agtctaagta gaggagactg acaagtcaat 7560
gccttccatc agtctgctca acacacgttt accaagtgcc tactgtgtgc tgcagaggcg 7620
aagatgacac agctcaggcc tttcccttga gcttacagtt caggaggaga gactgaccag 7680
tgactgccag tacagttgac tatgggacaa tgtgctcagc cttggggaga gacgaagaag 7740
gtacccgtat agcaccagat gacaggcacg agccccacag gccagggcag ctgctcagag 7800
gagagtaggc caagcagaag gcaaacagaa ggctgcaggc atttgccatc gagagctgga 7860
cttcaaactg ggcatcatac cagcctgggt tcgagtcctg cccagcccct tattggctgt 7920
ctaaccctga gcaaatccct tcacctctct gagcctcatt cctctatctg taaaccagtt 7980
ataataattg gaacattcat ttaaggacta aatgaggtcg tgaagcattc agcagatgct 8040
aggtacggaa actcgctgaa gtgggggcag gttaagaagc ctctggggat acgaaggcat 8100
ccagggacta gttgtggcag gaggctgtta ccacttaggt ctgaagggta aggagaggga 8160
atagctttcc ctctgcccag ttggagccgg tggcatggag gagaggctgc ctgtggggaa 8220
tcacccgagg gttcaccgct gccatgcgca gggagtcagg aggtagggag ggagtggggc 8280
agatgcacac catttttttt ttttttgag actctgttgc ccagactgga gtgcagtggt 8340
gccatatctg cacctctgcc tcccgggttc aagctcactg caacctctgc ctcccgggtt 8400
caagcgattc tcctgcctca gcctcccgag tagctgggac tacaggtgtg tgccaccatg 8460
cctggctaat ttttgtattt ttaatagaga tggggtttca ccatgttggc caggctggtc 8520
tcgaactctc gacctcaggt gatccccac ctcggcctcc caaagtgctg ggattacagg 8580
cgtgagtcac cgctcccagc tgctgatgca ctcttgtcct tctaactcct gctagtgcct 8640
cccattggct gagcccaact ggaagctttg caagggagct ggtgctgcag tttgcactga 8700
gcaggctgga gaaggctgga gaatagacta ggggacaaac cgaattgcca gtgctgttat 8760
gtcatgattt aggcatggag tccagggcct gagcttcact ccatgtccat cctgcccaga 8820
gccttggcac agcctggctc ccagacaaga tgtcaagttc agaatccttc ctaaaaggaa 8880
tcctctatgc cagaccgtgt tgcagggata tgggagtgct gggctcccag cctgatcaag 8940
gagcgagaaa actcaggctc ctagtctgtc ctccggggca ctagcaggga caaggtggga 9000
ggctgctggg ctgggatgtg gggacaggtt tgatcaggta aggccaggct gtggctgtgt 9060
ttgctgctgt ccaaatggct taagcagagt cccccggcct ctctggcttc tgcaggcctt 9120
gaagttgccc catgtcgact acatcgagga ggactcctct gtctttgccc agagcatccc 9180
gtggaacctg gagcggatta cccctccacg gtaccgggcg gatgaatacc agccccccgg 9240
taagacccca atctgtgccc tgccccaccc catctgagct gaatccattt gctctgccct 9300
ggcctggcct ccctgctggt ggtttccact tctcgggggg ctttgggact cagcacctcc 9360
actgacccct ttttttctgt cccatcccca tcccctgcag cccccactgc ctgccttcct 9420
gttgccccac aaatgcaaaa gtcttgcctt aaatgatcct cttttccttc ttttctcttg 9480
ttttcctttt ctcaccattt ggaatggccc agcaggctgc acttaccttg gaaggagggt 9540
tcatctgatg gtgactctac ctagggcccc caggcctcta taactcccag tgccctgcag 9600
actggaccag atcctttaat gggatagaca caaccctgtc tgggatgcct ctgcctacct 9660
tcctgttttg ctgctccacc tgcctccagc tccgtttggc ttcctggggc tccctgcctg 9720
ggccactttg tgtcttccct ctaggccttt ctttccactg ttccctctgc ctggtgtggc 9780
ctggctatgg aagggaggga ggaggagcgg ccatggaaaa cggtctgcat tctagcaggg 9840
acttgcaggt ggcaattcag tcggggaaga ctctagatgc acctggcctg aggagagaat 9900
gaagggttct agttggactg tgttaagttt gaggtgccca tggtgtgagg tctggagctc 9960
agcgcagaga tgatgcaatg tggtgggtcc atgcaacatg gtgccaggac gcagagcttg 10020
gggtgaactc agctttcacc ccttaccggt tctcgtggga tcttgggaag ccactttctt 10080
ctatgagctt tgtcgttctt gtctgtaaaa tgggcacata accctgtccc tgtccttctc 10140
acaggttgct gtgagactcc aatgagttga aggatgtgca gatgcttttg gaagtgaaaa 10200
gttgggggcc tactgtgtga ctttgcatac acccaaactg tgtgaccttg catatgtctg 10260
agttgctgcc attgcaacag atcagagctg gtgggctggg tgtggagaaa gggtttgtgt 10320
gggggacatc ctctggcaag ggtggcagca gcagaagtga ggggcctggt cggtcatgtg 10380
tgctgacccg gcctgggcag cctgtggcca gggagaggac agctcctctg taggaagagc 10440
ctgttccttt ccaaccaggt gagacctctt cagtggagcc ctggagcccc ctgtactcca 10500
catcagtgcc tcagggacct cccggagcag gctaatatca gagaccaaga gggacactgg 10560
cagaggatca cagagacccc agtccaggca gggactgaga agatcttgcc ccctaagtta 10620
gtttcctagc actgctgtga caaattacca ccccctcggt tggaacaagt tgattctctg 10680
cagtcctgga ggccagaagc ctgaatcagt gtcggcagga ccactttctc ccgggggct 10740
ccagggagaa gcttctcttg cctcttccgt gtcccaacag cggcagcaca ccaatcccag 10800
cctctgtctt cacacagcct tctctgtgtc tctctcctct tcattgtctc ataaggacac 10860
ttgtcattgg atttagggcc cactggatcc tccaggatga tctcatgtgg ggaaccttaa 10920
ccacatctgc aaggaccctt tttccaaata aggtcacagc cacaggttgt gggggttagg 10980
atgtgagtgt atctctttgg cagccactgt tccctcctct cccttgggcc agaagcagac 11040
gtggggccct ttcttcccca taggatgccc atggattgcc cccttcccg cttcccccga 11100
gtgtctgtgg gaggtggcag gaatggcagg caggggtgtg gaacccccttc tggagtcata 11160
tcaagggctt ggctggagga agtcctcctg gagctgttgg gctggcatgg ggcaggctgg 11220
ctgggcccag cagcagcttc ttcattcatg gggaggccac aagcatgggc cctagagctg 11280
gctgccgccc tcaaacccag accctgcact cttaactgtg tgaccttgca tacgtcactc 11340

accctctctg atcttcaggt tcctctgcaa aagggaggta atgataaccc tcactctggg 11400
gggctgtttg gagggttaaa tcagttattg ctgtagcatg catttctctg tcaggtattg 11460
agtgaggtgc tgtgatttta gccctgcatt tttcttttct taccattcaa taataacgtt 11520
ttgagcaccc actgtgcgcc aggcaccata ttaggtgctg gggatacaaa tgtgaatgaa 11580
atgaatgtgg tctcttcccc caacagtgta tccagaagat taatccattc cttaaacaaa 11640
tgctacttga cacagattag ttctggatag gctgagagct ctgaaggagt gcaggcagct 11700
gcgagcctgt gtatccagca gaaggatcag gaaaggattc ctggaggaag cgctgttcta 11760
gccaagacct acgggggcat tattaaccag gcaaagggga cggtgtccaa gcagtggaat 11820
gaacgtggat tgaagctgtg aggcaggagg gagtgtggcc tgtgcagaag ggaccgaggc 11880
tggtgagacc aggagggcct gggtggcctc caggtcagat gtgaaaggaa gaacttggcc 11940
acagtctgag cttctcaggc gtatggcagg gctgcctggt gagagggaat gagctccctg 12000
ctctggaggt atgcaagcag gactgggctc tcacctgcca gaggccacag agctttccag 12060
aggctggaag aggccactcc aaggcctctt tgcccctgag agtggtggct cttcttgagg 12120
ccaccttgcc acgctgtcac agggaactag cagcccctgc ctcacccggg ggtttggaag 12180
atagagggag gcctaggaag ggccctgtgt ctcatccgag ctgggccccc ttccagcctc 12240
tcactggaag gaagcccaag gatgttcctg tgggggcttt taccaggccc acctgccctc 12300
tgctggccat gcttgcagcc tcctgaccct gtcccagcag gacagtgggc tggtgtgagc 12360
gggcaggaac cgcctgcact tagaaggtgt ggggctgcct ccccgagctt ccatctgccg 12420
ctggggccac accccaggcc cagggatggg accccacagt ggtcacatca tcttgcagca 12480
gaacccaggt acagctcctg gagcagatgg tggtcccaag cacgggtggg accagaaagg 12540
actctcacct gggctaactc agctgcagcc tcagttccct cctcacacac gacgaggaac 12600
atggactgga agcctgccca gcaggccttc tgctcgatgt gcgttgtgtg gcttacgtcc 12660
agggagggaa gcagcctctg tgctgtcttc tagataagcc tgtattcccc gggctgtctg 12720
ccaatgtatc cagttgtccc gtcagcctgg aagctctgag ggaaaacctt gggctgcttc 12780
ctgagcacct gtatcccctg cagccagccc ggggcctctg ctaggagcag actgagcatg 12840
gcttatgggc ctggcaccat ctggcctctg cccaccttgc tggccttgtc ttgtgtctgc 12900
cccttcgaca ttccatagcc cagctcaata tctagtggtt cctctagggt ggcgagcact 12960
gtttggtctc cagatgtctt caggtcggag ctcacagcgc tctcagccac cccttcccag 13020
tgtagcaccg ggcacatggt agatgcctat tgatgagtga aagctcctaa cacactcaga 13080
gagcaaggac tccgcctcat cccacagcct gggaggagag gcagactgcc aaggacctgc 13140
tcagcatgct acagaagaaa ccaaagtgcc cacgggactg atcagtggag cttcctgccg 13200
agactggagg ccttagggca gggtagacag tgtgtgtgca ggctggggac tcacagttcg 13260
gactgtgccc agacctacta gcatagtggg tgggtgggag gatgcgggac tgggggccga 13320
ccttgcctga aattcatgtg ggatctcaga gcagccactg aattgctctg taggggggcta 13380
aatagtggcc cccacagata cacacaccca gacagagcct gtgagccaga ccttatttgg 13440
agaaaaggtc tttgtagatg taattaagca tctcaagatg gcatcatctg gattatgcgg 13500
tgggctgtaa gtcctgtgat gtgtctttat gagagaaagg cagagggaga tttgacacac 13560
acaggagggg ccacgtggag acagaggtgg agattggaga aatgtggcca caagccaggg 13620
aacaccagca gccaccagaa gccggaagac gtgaggcagg gttcttccca gagccttcgc 13680
tgctgagtct gggaatttgt gaccgaagcc ataagaagtg ggtacacgcc ctgagcctcc 13740
cacacttgct cacctgtcct gagatgagaa tctctactct gcagcatatt tggaggatca 13800
ctgcgggggc cacagaggtg ctgttcagat ggcacttcag aagactcagg agaccctggg 13860
gcaggagcag tttgactgac agcccagagg gctgccctct gattccacct gaggccctgc 13920
ttttcctggc tgcaggggtt ccagggccag gccatttccg ctggcgcagg actctgctag 13980
cagcaacctg cctgaagtct tcctttggcc tggctgagag tttctgagac ctgcgctgga 14040
gcggaggtgc ttccttcctt gcttcctttc ttcctctctc ccttctccat ccagcaggct 14100
ggacctgcct ggcatctgtg agctctccct actttctcct ataccctaac ctttgtcctg 14160
catgggcgac tcccccagtg agtctcttgc agcttttacc ccagtgcctg cttcttggag 14220
aatccaaact gatccagtta gggatgataa agtgtagggt aggcgctcgg tgactgtttt 14280
ctctgaggtt gtgactcgtg tgaggcagaa gcagtccccg tgagccctcc tggtatcttg 14340
tggagtggag aacgcttgga cctggagcca ggaggcccag acatacatcc tgtccgagct 14400
gcagcttcct gtctctaaaa tgagccggcc agcgcaggtg gccagacatc actgttattc 14460
tcctttgagt ctttaaatct tgttgtcttt cttgcagact cggtgagctg tgaaaggcta 14520
taataggggc tttattttac actttgatac tatttttga acattcatat tattgttaga 14580
tattgatatt catatgaagg agcaggatga cttgggtcct tcttggcagt agcattgcca 14640
gctgatggcc ttggacagtt acctgccctc tctaggcctc cctttccttg tctatgaaat 14700
acattataga ataggatgta gtgtgtgagg atttttgga ggttaaacga gtgaatatat 14760
ttaaggcgct ttcaccagtg cctgggatgt gctctgtagt ttctgtgtgt taactataag 14820
gttgacttta tgctcattcc ctcctctccc acaaatgtcg ccttggaaag acggaggcag 14880
cctggtggag gtgtatctcc tagacaccag catacagagt gaccaccggg aaatcgaggg 14940
cagggtcatg gtcaccgact tcgagaatgt gcccgaggag gacgggaccc gcttccacag 15000
acaggtaagc acggccgtct gatgggaggg ctgcctctgc ccatatcccc atcctggagg 15060
tgggtgggga ctgccacccc agagcgttgc agctgtactc ctgggttgca ccccccccag 15120
ctgtcactgt cccctccctg ccatcagttg tgggaagggc gttcatccat ccagccacct 15180
gctgatttgt tatagggtgg agggggggtc tttctcatgt ggtccttgtg ttcgtcgagc 15240
aggccagcaa gtgtgacagt catggcaccc acctggcagg ggtggtcagc ggccgggatg 15300
ccggcgtggc caagggtgcc agcatgcgca gcctgcgcgt gctcaactgc caagggaagg 15360
gcacggttag cggcaccctc ataggtaagt gatggcccca gacgctggtc tctctccatc 15420
tggacctggc ctgggaggtg gcttgggctg ggcccaggga gagctaatgt ctcctaacca 15480
agaatgctgt ggcagcctct gccgcagagc cagagaacca gagtgccaag gctggcaggg 15540
ttcccagtgg ccacgagtgc agatgaagaa acccaggccc caagagggtc atgcaggtag 15600
cccagggagt tcagccttga ccctgggtca atgacctttc cacagttcca cactgctccc 15660
cttttaaaat ccggtgatgt ctttatgtct tttgttatgt tatcttcaat gtggagggac 15720
tcgaggtgat ctaagcaaac tttttctatc ttctgcttgc atacctctga gaccagggga 15780
ctcactcact tgcatgactg ggccctgcag gtcacactgg ccaggcagat gtggtggagg 15840
aactggcaga ggacttttc tagactgtga ctacatttag tccacccagc ggccccccta 15900
tgaagtccag ttgagaacta ggactctggg ggccggtgga cagagaagag ggagggttct 15960

ctcccttact gacttccttc tgtggccaga cattgagcaa ggcctctgta cagcatgtcc 16020
tggggctggc cttgccgtag ctgctaaata gttgacgaaa ccagtccaga gaggggaggt 16080
gactgccagg gtcgcacagc tcaagctggg gaactcgctg ggaaaactgt cagctctggg 16140
cagcagcttg acttccactg taagccccag cccccagggt caaacactgg ctctggtgct 16200
ggcagaggca gcccactagc ctgtttcaaa ggctgagaag gcccaggagt ctgccctgtg 16260
ctccaccagt tctgccctga gactttccta cagagtacag gttttgatgt tcagttttaa 16320
aggcaagaat caataacctt ctgccccatc aggtgacccc ttgtgcctgt cccacccctt 16380
tattgactga cctcggctca gtcaggtcag ttcctgaagg tcagtgtgtg gaggggaggc 16440
tgttctttcc cagaaaggcc ttccccaggc ctggtgctct ggcctctgga ggacttcctg 16500
gagaagtccc ttctttgggg tcccagtcag tgtatgggaa gcccttattg catgacctgg 16560
cacggggcag gggctcaaca gtcactattg ccttccttgc cactgccatt tcctcctctg 16620
taagcaggtg attgtgtgtc cagtctgagc acagagataa gcacacagca ggtgcttaat 16680
aactagcagc tgtaggctgg gcgcggtggc tcatgcctgt aatcccagca ctttgggagg 16740
ccgaggtggg cagatcacct gaggtcagga gttcgagacc agcctgttca acatggtgaa 16800
accccgtctc tactaaaaat acaaaaatta gccaggcatg gtggtgggtg tctgtatccc 16860
agctacttgg gaggctaagg caggagaatc gcttgaaccc aggaggtgga ggttgcagtg 16920
agctgagatc gtgccactgc aatccagcct gagtgataga gcgagattcc atctcaaaaa 16980
taaataagta aataactagc agctgtaaat gtggctgttg ttcttcacct ccacactcag 17040
tgccactcca ctccctccct ccgtggtgtg aggggcctca ctagctgtct cctaggagga 17100
gcatggctgt gagattccag ctccatcctt ggccacggct cctggagaca tcttagaggc 17160
caggatccag aaggctccca cacctcattt gacaggggag aagctgtcag ttccaggtcc 17220
ccttgcacat cagggccaga gctgcgttag gcctccagtc tccaggccac tgggccagag 17280
ctcacaggct ggcagagggt tagaactgtt actggtggct gggtgcagtg gctcacgcct 17340
gtaatcttag cactttggga gggcaaggcg ggaggatcat gaggtcagga catcgagacc 17400
atccttgcta acacggtgaa gccccgtctc tactaaaact acaaaaaatt agccgggcgt 17460
ggtggcaggc gcctgtagtc ccagctactc aggaggctga ggcaggagaa tggcgtgaac 17520
ccgggaggcg gagcttgcag tgagccgaga ttgcgccact gcactccagc ctgggcaata 17580
gagcgagact ccgtctggaa agaaaaaaaa aaaaaagagc tgttactgtt gacagtagca 17640
tgaggtagac catggcctgc accaaaatgg gggagtggag tgccactgag gccagaagga 17700
accacaccct caagggtggg gagttatggt atgggggtc ctaggcatgg agtcttttaa 17760
ttctttagac aatcctggga gcaactgtcc ctgtttcaca gagggcgggg ccacacagct 17820
ggtgagtggg cagccaagac tctgttcaag tttgtgtggg tccaacactt gcggccacgg 17880
tggaggggca tctgagccag gcctcagaga gtggcggggg aagttgggtg gggaagtgtg 17940
cccttctcat tcctctgagg ctcatcctct tggtgcctct ctttcatgga aagggataat 18000
aaggttattg tgaggatccc ctgagttcgt atattcagac gcttagacag agccaggcac 18060
agagaagggc ccggggttgg ctagtttgat tgctggtgta attgctaata tcttccagtt 18120
tgtattggtc aaggttctgc agagaagcag aaccagtagg atgtatatat taagagtttc 18180
aagctcatgt gaccgtgcgg gctggcaagt ctgaaatccg cagggcaggc caggcaggct 18240
ggcaattcct gcagaatttg atgttgcaat actgagtcct aaggcagtcc tggggcagaa 18300
ttccttcttc cctgggaggc ctcagtctgt tctcttaagg ccttcaactg attaaatgag 18360
gcctgcccaa gttatagaga gtaacctgcc ttactccgtc ttctgattta aatgttagtc 18420
acatctaaaa aatattttcg cagcagcatt tccactggct tttgaccaaa catcaggcca 18480
caaagttgat ccccaaaatt aaccatcact ctgtgcctgt aagggagggg ctgggaaagg 18540
ggagcaggtc tccccaaggg gtgaccttgg ctttgttcct cccaggcctg gagtttattc 18600
ggaaaagcca gctggtccag cctgtggggc cactggtggt gctgctgccc ctggcgggtg 18660
ggtacagccg cgtcctcaac gccgcctgcc agcgcctggc gagggctggg gtcgtgctgg 18720
tcaccgctgc cggcaacttc cgggacgatg cctgcctcta ctccccagcc tcagctcccg 18780
aggtaggtgc tggggctgct gccccaaggc gcgggtaggg ggcggagggc ggagggcgga 18840
gggagggcgg gcgggcaggc gggcttcttg tggcacgtgg gcttcttgtg gcacgttcct 18900
ggaggccgaa cccttctggc tttggaagga gtcgtcagag acccccgcca tgcgggaggc 18960
tggggaggaa ggggctcgaa acctccatca tcgcagagtc tgaatagcag tggccccgcc 19020
atgcgcccac gtagcggcgc ctacgtagcc acgcccccac accccgtcct ggccactctc 19080
cctcctgaag gtcttctggt acccgccccc tccccatctc catccccagg ccctgcgtcc 19140
tctgcccaat actctttggg cctccctgtt gtccagctct ctccgcggct ccatgactga 19200
caacttgagc aaggctaatg tgaatgggag cggttgaggg ctcagacctc tcacccgagg 19260
aacatccaca gagtgtgccg catgcccggt gcagtgtggc tgcggggaca cagacacgga 19320
gcctcggccc tgaggagctg gggggcagtg accgtccctc ctctgaccca ccactcctcc 19380
agtgtcagga cactgcgggt atctagggga aggaatcttg ttccacttca agtctggaac 19440
ttcaagtctg tgtgtgtgcg tgcgcgcgcg cgcgttgggg gtgggggttg cagagcagat 19500
gcgtacctga cagcggtaac ctaggtcccc cctggcctat caaggcttcc ctggcggccg 19560
aatttaaagg catcaagcaa acaaagccca acacatctct gccttgtcct ctcagtttcc 19620
ccccgtggca cttagaacca cttgatacac cgaatagttt cctatctccc ccactaggat 19680
gtaaactcca caggggcatt gggaatgctg cctggctatg gtagggacag aggggagcac 19740
cagggcgggg caggggtgcc agagttctgc ctgggcagtc agattttcct taggagggga 19800
catttgagtg ggacccaaac aggtgtatag cagttgtcca gcccagctgg caaggcctga 19860
gtctgcctct gcaacccctc tcttgggctc ctttctctgc cacccacctc ctcacctttc 19920
caggtcatca cagttggggc caccaatgcc caagaccagc cggtgaccct ggggactttg 19980
gggaccaact ttggccgctg tgtggacctc tttgccccag gggaggacat cattggtgcc 20040
tccagcgact gcagcacctg ctttgtgtca cagagtggga catcacaggc tgctgcccac 20100
gtggctggta agtcaccacc ccactgcctc ggccaccgtg atgctaacag ccccttggc 20160
agtcagggtc tgtgccggga cctccagtgc caggctctgt gcaggggggac cagagatgaa 20220
gtaggcctga tggtgccttc aaggacactc agtctgatga gggaggcgag tgcacagagg 20280
aaacacgagg tcagggctgt attagaggga gcccagagga ggcacctgcc cagcccgagg 20340
gtcagagaag gcatcttgga ggagggacat ttgatcggga gcttgatgga tgaataggag 20400
ttcacctggc cgataagaca gcaactacca aggcttagag gtgtgagagg aggctgtctt 20460
acctcactga gtaaggactg caggcggctt accttcgaga agagagctta gtgtctgtgt 20520
gcacgtgtgt ttgtgtgtat gtgtgtgcgt gtgtgcactg gcaggagtcc cctgctgggg 20580

caggagggcc gggccatcac catctttcac cattcacccc tgcaccaggc attgcagcca 20640
tgatgctgtc tgccgagccg gagctcaccc tggccgagtt gaggcagaga ctgatccact 20700
tctctgccaa agatgtcatc aatgaggcct ggttccctga ggaccagcgg gtactgaccc 20760
ccaacctggt ggccgccctg ccccccagca cccatggggc aggtaagcag gatggcaggg 20820
tgggcaagtc caggctgggg cttgggaggt ctgtgtgacc ttgacagtct ctcccttctc 20880
ccttgtctgt gtaaggagga tgacgccacc ttaaatagga ttaaatgaga atggggctct 20940
gaaagggctg tgcaatattt tcataacgtg tttttataga gacagttgag tatgttcttt 21000
aagccctcct ctctcctacc atgaactaaa gatttctgtg gaggtcccct cactcccagc 21060
acccctcct catcccaggc ccttttgca ggttggcagc tgttttgcag gactgtatgg 21120
tcagcacact cggggcctac acggatggcc acagccgtcg cccgctgcgc cccagatgag 21180
gagctgctga gctgctccag tttctccagg agtgggaagc ggcggggcga gcgcatggag 21240
gtgactgtac ccctccttcg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg 21300
tgtgtgtgtg tcagtgctgg gccctcaggg acccccagca agcccctcca tcctccagac 21360
tccagctctt ctgtaagctt acagggctgg ccagaccagg agtggggcac tcctcacttc 21420
acgcggctgg gggctgctgg agagagccac agcgggaagg gtttcctaga ggctgcagga 21480
cagtgctgga tggattttca atgctcacct gggtgtgagc gtgcggcagg gccgcgtgag 21540
ggtcagcgat ctgctactct ggactcagcc atctctaggc ccctctcact caggtgctcc 21600
atggttctgg gagctgagaa atctcaaacc agcaaaaaag tggaattgat gttgatgcta 21660
caggatagtg cacagatgcc atctggttgc agcattttgg tggaagggca gtgcccagct 21720
aggagagtga ggaggggcag gcatttctgg cttgaggaga tggggtctta atgctcgtgt 21780
gagaggcaga gtgggtggag tggagctggc tggatccttg ctttggcctc ctggatttct 21840
ctctatctcc attttgaaac cactctgtgt ttggaagaac ttttgagtat tcagagctgc 21900
ccactggcag aacagtcttc cttgggcagg agtgagctcc ttgtccccag aaggctgggt 21960
ctggctggcc cctggcaggg acactgatga gggtgcttga gttgatcctg tctagtccct 22020
ttctgtgttt tcaaagccca ttctaaagca gattcccatt tccgtctttg actctaaggc 22080
ccaagggggc aagctggtct gccgggccca caacgctttt gggggtgagg gtgtctacgc 22140
cattgccagg tgctgcctgc taccccaggc caactgcagc gtccacacag ctccaccagc 22200
tgaggccagc atggggaccc gtgtccactg ccaccaacag ggccacgtcc tcacaggtag 22260
gaggctgggc ttgccctggg gtgaggaggg gtctctttct ccttatgcac ccactgcccg 22320
cgaggcttgg tcctcacaag tgtgatccat gagactcaag cctgacttgc agttccatac 22380
tctggttctg ccacttccat gcccttgag cctgggcagg tgaccttact tctcctcatc 22440
tcagcttcct cctccataag agggaaaaag gtattacctg cctcattgtg ttgcaaggag 22500
atgggcagca tctagggcac tggcctggag tatcgcaggt gctttgccta aggtggtgca 22560
gtccaggaga ggcagctcca gagagaggcc cccggctggg gctgaaagga gggcagacct 22620
cggtttgaat ttcaccctgc cgctctatag ctgtgtgact tgggcaaatt acttaacatc 22680
tctgtatgag gaaatgatga gtgctaagca cttagcttag tgccgggaca atataaattc 22740
tagctatcgt tactattgtt ttcatcaccc gttgctttaa aatccagcct ctggtatagg 22800
caactattga cgggctaccc tgtgtcgaaa acatgcccag gcaggtagca ggaagtcaca 22860
gatggggacc tcttggggca tcaagggatg gtgccctgag gctgagctgt tctggttggg 22920
tggagcatga gaggtctggg aagacagtgg gactccagcc tggaataaga ggctcagagt 22980
tgattctcgt ctgagcacgt ccaggggaac cactgagggt ttgggaacag gagagtgagg 23040
gtgagaacct ggttctgggc acagcaggct ggcatgtagg atggatgttc aggaaagatg 23100
agcatagtca ggtggctggt gcccttgtcc aggggagagg ctccgtcagg ttcaggggtc 23160
ctggcttgga gggaagtccg ccatgctcta atcacgctcc cctttggaag tgctcagccg 23220
atgagctcac aggcacatgt cagtttgaag tcatggaatc tgactccatg aagcgcacct 23280
caaagagcac cattttgcag ctaagggaac tgcaggctgg acatgctgag tggctgcccc 23340
gagcccttgc agctaggaca tagagaatgc tagtaaccac aaccctacca tgttcagagc 23400
acatgccagg ctccatgctg gggcttcgca cgtgtcatct tcacagtgtc cctgtgagta 23460
ggtgtggttt ctctttccat cttacaaatg agtaaacaga gcctcagtgt agctaagtaa 23520
ccactatttt aggtttctta gccaatgggt gtgtctgact cctaagccca tggagggcat 23580
tctgaggtgg ttcagacaga ccccggctta cccttgaact tctgcctgct ggctgcatag 23640
ggaggggctg gggggagttt gagcatctca ggccatagag cccctgcctc actgtctcca 23700
tctctgggtg gaaagatggt gttttccctg agaaactaag gctcagagag gttgaatggc 23760
tctcccaagg tcacacagct ggtcagctgc agagttgaga acacaggagt cctggtgctc 23820
aggccagcat ctctttttt ctttgagttg tttctaggtt tcctagctct tgcctcagac 23880
cttaaagaga gagggtctga tggggatggg cactggagac ggagcatccc agcatttcac 23940
atctgagctg gctttcctct gccccaggct gcagctccca ctgggaggtg gaggaccttg 24000
gcacccacaa gccgcctgtg ctgaggccac gaggtcagcc caaccagtgc gtgggccaca 24060
gggaggccag catccacgct tcctgctgcc atgccccagg tctggaatgc aaagtcaagg 24120
agcatggaat cccggccccc caggagcagg tgaagaggcc cgtgaggccg ggtgggtggg 24180
gtgctgcgtg tctctcctgc acagcttttc tgtgtcagtt tgtgccacca ccataccgcc 24240
atgcatcagg gtggcggttt gccaggtaga tgctgtgggc agcttccgcc attgtgtgga 24300
cagcatgtat atgtgtctct gtgtggctgg gtctgttttt gcttttgtcc agatcagtaa 24360
ggtttgctac ctgggtaccc cactccactt ggagtagaat gtgcataaat atggcataaa 24420
gaaatgcaat atgcatgcat ttattgattg atctattttt ttctgagatg gggtcttgct 24480
gtgttgccca ggctggtctc aaattcctgg gctcaagcaa tcctctggtc tcagcctccc 24540
caagtgttgg gattataggc atgagccgct gcacctggcc tctctgatct atttaacaaa 24600
cctgctggga gggtctcagg gtcaggagca gcactgggct ctgaggacac agagctcact 24660
cagccgtgac ccagaggggg tgcctgagct gcatgctgaa ggttgttagc atgaccagca 24720
aggcaagaaa aggccctgcc gagattagca aggcatgtgc caagccctgg aatgtgacag 24780
ccgggccttc tagaaacctg agtgtataac tctccttaaa agccagtagg agctcctcaa 24840
aaggcagccc taaggagtcc actcttaaat gaactcagag tcagttttaa aatgcaagtc 24900
tgtgttgatt ctggtctgga tggtgcattc ctcgagagca aaagacagtc ttggtcttgg 24960
atccacttgc cctgggtaca ctgagggctg ctaggttcca ggtgctcttc ctggcactgg 25020
ggagggatac aggcccaaga gacatgctgt tctccctcct ggagcatcta ttttagtgga 25080
ggaagacaga aaacaaacca ttaatataga gtactgaaaa gatgcgatgg agaaaactat 25140
agcaaggaag ggaatggggt gggagagagg tcaggagagg tctcgctgac aaggtggacg 25200

aaacaggcca tgaggcagag aacatgttcc aggcaaagca aaggccccca ggtggggatg 25260
tgcagggagt accaggaaac cagagaggtg ggaatagtta tgagatgggg ggtgcctcag 25320
aggggacagg gccaagtcag gtgagacctg agggtcacag tcagcagtga gctggggcca 25380
tgcaggggtc tggcctcaga ggagtgtggt ctggcctgga tctgaacctc tcactgtggc 25440
ctagctgctg agctgagaag agatgacaag gaccttgggc agaagcaggg agactggagg 25500
gaggcggtgg agggtccagg cgttggggcg gggctcaggc tggagtctga agggagcctg 25560
caggcctggt gggtggatgt gggtgggaga gggggaggat ggcaccaagg ctcgggcccc 25620
tggacagatg gagttgccat taagtgggat ggggcaggct atggggccat cagtttcaga 25680
gggatgagtt tggcactggc atggtaggca tctgtctatc tccacggccc tcaaaccagg 25740
catgaagcag gagctcacgt gtttggtcag ccatggtgca gaaccgcctg ggtgggaggt 25800
gcggggtggg agatacacgg ttgtgtccca aatgggctct gagccagcga gggccgtctg 25860
cactttggcc tcacagaagg atgtcggagg gagaaatgaa gtgtgggtgg gggtcccggg 25920
ccacgctaga catgtgcttt cttttcctcg ggctctggca ggtgaccgtg gcctgcgagg 25980
agggctggac cctgactggc tgcagtgccc tccctgggac ctcccacgtc ctgggggcct 26040
acgccgtaga caacacgtgt gtagtcagga gccgggacgt cagcactaca ggcagcacca 26100
gcgaaggggc cgtgacagcc gttgccatct gctgccggag ccggcacctg gcgcaggcct 26160
cccaggagct ccagtgacag ccccatccca ggatgggtgt ctggggaggg tcaagggctg 26220
gggctgagct ttaaaatggt tccgacttgt ccctctctca gccctccatg gcctggcacg 26280
aggggatggg gatgcttccg cctttccggg gctgctggcc tggcccttga gtggggcagc 26340
ctccttgcct ggaactcact cactctgggt gcctcctccc caggtggagg tgccaggaag 26400
ctccctccct cactgtgggg catttcacca ttcaaacagg tcgagctgtg ctcgggtgct 26460
gccagctgct cccaatgtgc cgatgtccgt gggcagaatg acttttattg agctcttgtt 26520
ccgtgccagg cattcaatcc tcaggtctcc accaaggagg caggattctt cccatggata 26580
ggggaggggg cggtaggggc tgcagggaca aacatcgttg gggggtgagt gtgaaaggtg 26640
ctgatggccc tcatctccag ctaactgtgg agaagcccct gggggctccc tgattaatgg 26700
aggcttagct ttctggatgg catctagcca gaggctggag acaggtgcgc ccctggtggt 26760
cacaggctgt gccttggttt cctgagccac ctttactctg ctctatgcca ggctgtgcta 26820
gcaacaccca aaggtggcct gcggggagcc atcacctagg actgactcgg cagtgtgcag 26880
tggtgcatgc actgtctcag ccaacccgct ccactacccg gcagggtaca cattcgcacc 26940
cctacttcac agaggaagaa acctggaacc agagggggcg tgcctgccaa gctcacacag 27000
caggaactga gccagaaacg cagattgggc tggctctgaa gccaagcctc ttcttacttc 27060
acccggctgg gctcctcatt tttacgggta acagtgaggc tgggaagggg aacacagacc 27120
aggaagctcg gtgagtgatg gcagaacgat gcctgcaggc atggaacttt ttccgttatc 27180
acccaggcct gattcactgg cctggcggag atgcttctaa ggcatggtcg ggggagaggg 27240
ccaacaactg tccctccttg agcaccagcc ccacccaagc aagcagacat ttatcttttg 27300
ggtctgtcct ctctgttgcc tttttacagc caacttttct agacctgttt tgcttttgta 27360
acttgaagat atttattctg ggttttgtag cattttttatt aatatggtga ctttttaaaa 27420
taaaaacaaa caaacgttgt cctaactctt gcatagactt gactgcctag ggtgatgcct 27480
tgcttatact aggaactggg taagtttgtt gaatagttga gtaagccaag tatttgatga 27540
gtacttttat cttgagtaca agtattgggc aagtactggt gatgtgaact tactccttgt 27600
gcctatccta ggaatgaaat gaatgtcttc ctgcagctcc cctgaccacc ctgacagtca 27660
aagtgcctcc tccttggtga caggtgccct acagcactct agatgctctg ttgtcctgac 27720
ctcccaatgc ccttttcatt cttttctccc cagtacctgg cacacagcct ggcccgagta 27780
tttacggaat aagttacagt gccagatgct tctgtaatga gccagtgcta agtccatggc 27840
ttttttcatg atttaaaatt cagaacagtc tcagattggg tgcaatggct cacacctgta 27900
atctcagtac tttgggaggc tgaggcagga ggattgcttg tgtttaggaa ttcaagaccc 27960
tgggcaacag tgagaccccg tctctataaa aaaatttaaa agattagcga ggtgtggtag 28020
cacatgcctg tggtcccggc tactcaggag gctgatatgg gaggcttgct tgagctggga 28080
ggctgagggt gcagtgagct gtaattacat catcactgca ctgcagcctg ggttacagag 28140
tgcataatga tcccattcaa tgtgggacct ccaggccctc cactctaagg ctggtgaata 28200
tagctgtctt aagcaagttc tctctctctc tagacagccc atgtcataag gaatctcagg 28260
caaaattcct cccagattac attttctgac aattcagtgt catatatgga aagcattcaa 28320
gagttgacag atggcaatgg cttgaacacc caactgtgtt atctctgccc gttggaacct 28380
aggcctgtgg tgcaacccta gactctctct ccttcccctc cacagaatca agtatcagct 28440
ggttagagat ccacaccctg acagctctgt gatgttggaa caacttggtt cttgcagagg 28500
gttagcaggt ggtcaccagg gatcggggag gaaggggtgt ggcttgcagg aaggcgaaaa 28560
tctggactag caaataggga aggggaccca tgtgagcaac gctggccact aggaatgaga 28620
ctgagacctg tgggatctag caagaagccc agtgtgacca gcgacacgat ctatgctggg 28680
gaccacttgg gagagccaaa agctttggtg gagatgaatg gagaccatca acctaagttc 28740
agcatcctcc tctaagcttt gcagatgaat cctgaaatgg tcagcccctc cagagaaaag 28800
aacagcaaca ggctcagagg acccacagtc ccctttatta gtgtaaagta ctaagaggaa 28860
tcaacagcat ttagcaccag gcacaggctc gtgttccccc gcccactacg gctgtgttct 28920
gatatatgaa gaatggcggc aagactccaa ctctgttttt gaaaaattta ttttatactc 28980
ttagaagcta agaactttgc c 29001

<210> 1547
<211> 544
<212> ADN
<213> Homo sapiens
<400> 1547
aatctgacgc tgtttgggga gggcgaggcc gaaacctgat cctccagtcc gggggttccg 60
ttaatgttta atcagatagg atcgtccgat ggggctctgg tggcgtgatc tgcgcgcccc 120
aggcgtcaag cacccacacc ctagaaggtt tccgcagcga cgtcgaggcg ctcatggttg 180
caggcgggcg ccgccgttca gttcagggtc tgagcctgga ggagtgagcc aggcagtgag 240
actggctcgg gcgggccggg acgcgtcgtt gcagcagcgg ctcccagctc ccagccagga 300
ttccgcgcgc cccttcacgc gccctgctcc tgaacttcag ctcctgcaca gtcctcccca 360
ccgcaaggct caaggcgccg ccggcgtgga ccgcgcacgg cctctaggtc tcctcgccag 420

gacagcaacc tctcccctgg ccctcatggg caccgtcagc tccaggcggt cctggtggcc 480
gctgccactg ctgctgctgc tgctgctgct cctgggtccc gcgggcgccc gtgcgcagga 540
ggac 544

<210> 1548
<211> 544
<212> ADN
<213> Homo sapiens
<220>
<221> Trình tự lỗi
<222> (371)..(371)
<223> n là a, c, g, hoặc t
<400> 1548

gagcacggtg gagagcgggg acggccggct ctttggggac ttgctggggc gtgcggctgc 60
gctattcagt gggaaggttc gcggggttgg gagacccgga ggccgaggaa gggcgagcag 120
agcactgcca ggatatcctg cccagatttc ccagtttctg cctcgccgcg gcacaggatc 180
cgtggaggtt gcctggcacc tacgtggtgg tgctgaagga ggagacccac ctctcgcagt 240
cagagcgcac tgcccgccgc ctgcaggccc aggctgcccg ccggggatac ctcaccaaga 300
tcctgcatgt cttccatggc cttcttcctg gcttcctggt gaagatgagt ggcgacctgc 360
tggagctggc ncttgaagtt gccccatgtc gactacatcg aggaggactc ctctgtcttt 420
gcccagagca tcccgtggaa cctggagcgg attacccctc cacggtaccg ggcggatgaa 480
taccagcccc ccgacggagg cagcctggtg ggaggtgtat ctcctagaca ccagcatata 540
gagt 544

<210> 1549
<211> 580
<212> ADN
<213> Homo sapiens
<400> 1549

agtggggagc acggtggaga gcggggacgg ccggctcttt ggggacttgc tggggcgtgc 60
ggctgcgcta ttcagtggga aggttcgcgg ggttgggaga cccggaggcc gaggaagggc 120
gagcagagca ctgccaggat atcctgccca gatttcccag tttctgcctc gccgcggcac 180
agacggaggc agcctggtgg aggtgtatct cctagacacc agcatacaga gtgaccaccg 240
ggaaatcgag ggcagggtca tggtcaccga cttcgagaat gtgcccgagg aggacgggac 300
ccgcttccac agacaggcca gcaagtgtga cagtcatggc acccacctgg caggggtggt 360
cagcggccgg gatgccggcg tggccaaggg tgccagcatg cgcagcctgc gcgtgctcaa 420
ctgccaaggg aagggcacgg ttagcggcac cctcataggc ctggagttta ttcggaaaag 480
ccagctggtc cagcctgtgg ggccactggt ggtgctgctg cccctggcgg gtgggtacag 540
ccgcgtcctc aacgccgcct gccagcgcct ggcgagggct 580

<210> 1550
<211> 2976
<212> ADN
<213> Homo sapiens
<400> 1550

agtggggagc acggtggaga gcggggacgg ccggctcttt ggggacttgc tggggcgtgc 60
ggctgcgcta ttcagtggga aggttcgcgg ggttgggaga cccggaggcc gaggaagggc 120
gagcagagca ctgccaggat atcctgccca gatttcccag tttctgcctc gccgcggcac 180
agacggaggc agcctggtgg aggtgtatct cctagacacc agcatacaga gtgaccaccg 240
ggaaatcgag ggcagggtca tggtcaccga cttcgagaat gtgcccgagg aggacgggac 300
ccgcttccac agacaggcca gcaagtgtga cagtcatggc acccacctgg caggggtggt 360
cagcggccgg gatgccggcg tggccaaggg tgccagcatg cgcagcctgc gcgtgctcaa 420
ctgccaaggg aagggcacgg ttagcggcac cctcataggc ctggagttta ttcggaaaag 480
ccagctggtc cagcctgtgg ggccactggt ggtgctgctg cccctggcgg gtgggtacag 540
ccgcgtcctc aacgccgcct gccagcgcct ggcgagggct ggggtcgtgc tggtcaccgc 600
tgccggcaac ttccgggacg atgcctgcct ctactcccca gcctcagctc ccgaggtcat 660
cacagttggg gccaccaatg cccaagacca gccggtgacc ctggggactt tggggaccaa 720
ctttggccgc tgtgtggacc tctttgcccc aggggaggac atcattggtg cctccagcga 780
ctgcagcacc tgctttgtgt cacagagtgg gacatcacag gctgctgccc acgtggctgg 840
cattgcagcc atgatgctgt ctgccgagcc ggagctcacc ctggccgagt tgaggcagag 900
actgatccac ttctctgcca aagatgtcat caatgaggcc tggttccctg aggaccagcg 960
ggtttggcagc tgttttgcag gactgtatgg tcagcacact cggggcctac acggatggcc 1020
acagccgtcg cccgctgcgc cccagatgag gagctgctga gctgctccag tttctccagg 1080
agtgggaagc ggcggggcga gcgcatggag gcccaagggg gcaagctggt ctgccgggcc 1140
cacaacgctt ttgggggtga gggtgtctac gccattgcca ggtgctgcct gctaccccag 1200
gccaactgca gcgtccacac agctccacca gctgaggcca gcatggggac ccgtgtccac 1260
tgccaccaac agggccacgt cctcacaggc tgcagctccc actgggaggt ggaggacctt 1320
ggcacccaca agccgcctgt gctgaggcca cgaggtcagc ccaaccagtg cgtgggccac 1380
agggaggcca gcatccacgc ttcctgctgc catgccccag gtctggaatg caaagtcaag 1440
gagcatggaa tcccggcccc tcaggagcag gtgaccgtgg cctgcgagga gggctggacc 1500
ctgactggct gcagtgccct ccctgggacc tcccacgtcc tgggggccta cgccgtagac 1560
aacacgtgtg tagtcaggag ccgggacgtc agcactacag gcagcaccag cgaaggggcc 1620
gtgacagccg ttgccatctg ctgccggagc cggcacctgg cgcaggcctc ccaggagctc 1680
cagtgacagc cccatcccag gatgggtgtc tggggagggt caagggctgg ggctgagctt 1740
taaaatggtt ccgacttgtc cctctctcag ccctccatgg cctggcacga ggggatgggg 1800
atgcttccgc ctttccgggg ctgctggcct ggcccttgag tggggcagcc tccttgcctg 1860
gaactcactc actctgggtg cctcctcccc aggtggaggt gccaggaagc tccctccctc 1920
actgtggggc atttcaccat tcaaacaggt cgagctgtgc tcgggtgctg ccagctgctc 1980
ccaatgtgcc gatgtccgtg ggcagaatga cttttattga gctcttgttc cgtgccaggc 2040
attcaatcct caggtctcca ccaaggaggc aggattcttc ccatggatag gggagggggc 2100

ggtaggggct gcagggacaa acatcgttgg ggggtgagtg tgaaaggtgc tgatggccct 2160
catctccagc taactgtgga gaagcccctg ggggctccct gattaatgga ggcttagctt 2220
tctggatggc atctagccag aggctggaga caggtgcgcc cctggtggtc acaggctgtg 2280
ccttggtttc ctgagccacc tttactctgc tctatgccag gctgtgctag caacacccaa 2340
aggtggcctg cggggagcca tcacctagga ctgactcggc agtgtgcagt ggtgcatgca 2400
ctgtctcagc caacccgctc cactacccgg cagggtacac attcgcaccc ctacttcaca 2460
gaggaagaaa cctggaacca gagggggcgt gcctgccaag ctcacacagc aggaactgag 2520
ccagaaacgc agattgggct ggctctgaag ccaagcctct tcttacttca cccggctggg 2580
ctcctcattt ttacgggtaa cagtgaggct gggaagggga acacagacca ggaagctcgg 2640
tgagtgatgg cagaacgatg cctgcaggca tggaactttt tccgttatca cccaggcctg 2700
attcactggc ctggcggaga tgcttctaag gcatggtcgg gggagagggc caacaactgt 2760
ccctccttga gcaccagccc cacccaagca agcagacatt tatcttttgg gtctgtcctc 2820
tctgttgcct ttttacagcc aacttttcta gacctgtttt gcttttgtaa cttgaagata 2880
tttattctgg gttttgtagc atttttatta atatggtgac tttttaaaat aaaaacaaac 2940
aaacgttgtc ctaacaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaa 2976