(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) **1-0041781**

(51)[2020.01] **C07H 21/04**; C12N 15/113; A61P 13/02 (13) **B**

(21) 1-2020-06087
(22) 21/05/2019
(86) PCT/US2019/033244 21/05/2019
(87) WO2019/226611 28/11/2019
(30) 62/674,865 22/05/2018 US
(45) 25/11/2024 440
(43) 26/04/2021 397
(73) IONIS PHARMACEUTICALS, INC. (US)
2855 Gazelle Court, Carlsbad, CA 92010, United States of America
(72) FREIER, Susan, M. (US).
(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) HỢP CHẤT CHỨA OLIGONUCLEOTIT ĐƯỢC CẢI BIẾN VÀ CHẾ PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất chứa oligonucleotit được cải biến hữu dụng để ức chế sự biểu hiện APOL1 (apolipoprotein L, 1). Sáng chế cũng đề cập đến chế phẩm chứa hợp chất này để điều trị, ngăn ngừa, hoặc cải thiện bệnh liên quan đến APOL1.

Danh mục trình tự

Sáng chế được nộp kèm với Danh mục trình tự ở định dạng điện tử. Danh mục trình tự này được nộp dưới dạng tệp có tên là 200779-WO-PCT-SeqListingUpdated.txt được tạo ra ngày 20/5/2019, có kích thước 465 kb. Thông tin ở định dạng điện tử của danh mục trình tự này được kết hợp trong bản mô tả này chỉ để tham khảo.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế liên quan đến phương pháp, hợp chất, và chế phẩm hữu dụng để ức chế sự biểu hiện APOL1 (apolipoprotein L, 1), và trong trường hợp nhất định, làm giảm lượng protein APOL1 ở tế bào hoặc động vật, mà có thể hữu dụng để điều trị, ngăn ngừa, hoặc cải thiện bệnh liên quan đến APOL1.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Bệnh thận giai đoạn cuối (End-stage kidney disease - ESKD) ảnh hưởng đến hơn nửa triệu đối tượng ở Mỹ. Ở Mỹ, khả năng là các đối tượng gốc Phi sẽ phát triển ESKD gấp khoảng hai lần như được quan sát trong số các bệnh nhân nguồn gốc dân tộc khác (McClellan W. et al. Am. J. Kidney Dis. 1988. 12: 285-290; Cowie CC. et al. N. Engl. J. Med. 1989. 321: 1074-1079). Chưa có các liệu pháp đặc hiệu nào đối với phần lớn các bệnh thận. Điều trị chống tăng huyết áp và chống viêm đã được phát hiện là làm chậm sự tiến triển và làm giảm các triệu chứng ở một số bệnh nhân đối với một số loại bệnh thận mạn tính (chronic kidney disease - CKD), nhưng chúng không dẫn đến giải quyết bệnh hoặc ngăn chặn hoàn toàn sự tiến triển của bệnh.

Dữ liệu gần đây cho thấy mối liên kết của hai biến thể phổ biến (G1 và G2) ở exon cuối cùng của APOL1 trong số các bệnh nhân gốc Phi và tăng nguy cơ phát triển CKD (Kao WH et al. Nat. Genet. 2008. 40: 1185-1192; Lipkowitz MS et al. Kidney Int. 2013. 83: 114-120; Genovese G. et al. Science. 2010. 329: 841-845; Tzur et al. Hum Genet. 2010; Kopp et al. J Am Soc Nephrol. 2011). Trong nghiên cứu năm 2013, các

biến thể nguy cơ G1 và G2 trong APOL1 liên quan đến tỉ lệ ESKD cao hơn và sự tiến triển của CKD mà được quan sát thấy ở các bệnh nhân gốc Phi so với các nhóm nguồn gốc dân tộc khác, bất kể tình trạng bệnh tiểu đường (Parsa A et al. N. Engl. J. Med. 2013. 369: 2183-2196). Khoảng 50% các đối tượng gốc Phi mang một alen nguy cơ ở *APOL1* trong khi khoảng 13% các đối tượng gốc Phi (~ năm triệu đối tượng) mang hai alen nguy cơ ở *APOL1*, phần đáng kể trong số đó sẽ phát triển CKD liên quan đến APOL1. . Nghiên cứu ở các đối tượng gốc Phi có hai alen nguy cơ *APOL1* đã chứng tỏ rằng các tỉ lệ chênh lệch tăng đối với sự phát triển nhiều dạng bệnh thận bao gồm nhưng không bị giới hạn ở bệnh xơ cứng cầu thận đoạn khu trú (focal segmental glomerularsclerosis - FSGS) (OR = 10,5), ESKD có thuộc tính tăng huyết áp (OR = 7,3), bệnh thận liên quan đến HIV (HIVAN) (OR = 29), bệnh thận tế bào hồng cầu lưỡi liềm (OR = 3,4) và bệnh thận lupus màng (OR = 5,4) (Genovese et al. Science, 2010; Tzur et al. Hum Genet. 2010; Kopp et al. J Am Soc Nephrol. 2011).

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất và phương pháp làm giảm lượng hoặc hoạt tính của APOL1 mARN, và theo các phương án nhất định, làm giảm lượng protein APOL1 ở tế bào hoặc động vật. Theo các phương án nhất định, động vật này có bệnh thận liên quan đến APOL1, bao gồm, ví dụ bệnh thận liên quan đến HIV, bệnh xơ cứng cầu thận đoạn khu trú (FSGS), bệnh suy thận, bệnh thận hồng cầu lưỡi liềm, bệnh xơ cứng động mạch, bệnh viêm thận lupus, bệnh thận liên quan đến chứng tăng huyết áp, và các dạng khác của bệnh protein niệu liên quan đến APOL1. Theo các phương án nhất định, bệnh này là bệnh xơ cứng cầu thận đoạn khu trú (FSGS). Theo các phương án nhất định, bệnh này là CKD. Theo các phương án nhất định, bệnh này là bệnh xơ cứng động mạch. Theo các phương án nhất định, bệnh này là bệnh viêm thận lupus. Theo các phương án nhất định, bệnh này là bệnh CKD có đặc tính tăng huyết áp. Theo các phương án nhất định, bệnh này là bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD). Theo các phương án nhất định, bệnh này là bệnh thận liên quan đến HIV. Theo các phương án nhất định, bệnh này là bệnh thận hồng cầu lưỡi liềm. Theo các phương án nhất định, bệnh này là bệnh thận lupus màng.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất và chế phẩm hiệu nghiệm và dung nạp được, hữu dụng để ức chế sự biểu hiện APOL1, mà có thể hữu dụng để điều trị, ngăn ngừa, cải thiện, hoặc làm chậm sự tiến triển của bệnh thận liên quan đến APOL1. Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất và chế phẩm mà hiệu nghiệm hơn hoặc có giá trị trị liệu lớn hơn so với các hợp chất đã được bộc lộ công khai.

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" nghĩa là "và/hoặc" trừ khi có chỉ dẫn khác. Ngoài ra, việc sử dụng thuật ngữ "sự bao gồm", cũng như các dạng khác, như "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 bị 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 bằng cách viện dẫn đối với các phần của tài liệu được thảo luận trong bản mô tả này, cũng như toàn bộ nội dung của chúng.

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

Định nghĩa

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

“2’-deoxynucleosit” nghĩa là nucleosit chứa gốc đường 2’-H(H) furanosyl, như được tìm thấy ở axit deoxyribonucleic (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).

"2'-O-methoxyetyl" (còn gọi là 2'-MOE) để chỉ 2'-O$(CH_2)_2$-OCH_3) thay cho nhóm 2'-OH của vòng ribosyl. Đường đã được cải biến 2'-O-metoxyetyl là đường cải biến.

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

"Nucleosit được thế 2'" hoặc "nucleosit được cải biến 2" nghĩa là nucleosit chứa gốc đường được thế 2' hoặc được cải biến 2'. Như dùng trong bản mô tả này, "được thế 2'" hoặc "được cải biến 2" khi đề cập đến gốc đường nghĩa là gốc đường chứa ít nhất một nhóm thế 2' không phải là H hoặc OH.

“Vị trí đích 3” dùng để chỉ nucleotit của axit nucleic đích mà bổ sung với nucleotit ở gần đầu 3' nhất của hợp chất cụ thể.

"Vị trí đích 5'" để chỉ nucleotit của axit nucleic đích mà bổ sung với nucleotit ở gần đầu 5’ nhất của hợp chất cụ thể.

“5-metylxytosin” nghĩa là xytosin có nhóm metyl gắn vào vị trí 5.

“Khoảng” nghĩa là trong khoảng ±10% của giá trị. Ví dụ, nếu nói rằng, "hợp chất ảnh hưởng đến khoảng 70% sự ức chế của APOL1", điều này ngụ ý rằng các mức APOL1 bị ức chế trong khoảng từ 60% đến 80%.

"Việc sử dụng" hoặc "sử dụng" để chỉ đường đưa hợp chất hoặc chế phẩm được đề xuất ở đây cho đối tượng để thực hiện chức năng dự kiến của nó. Ví dụ về đường

dùng mà có thể được sử dụng bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở việc dùng ngoài đường tiêu hóa, như tiêm hoặc truyền dưới da, trong tĩnh mạch, hoặc trong cơ.

"Được sử dụng kèm theo" hoặc "đồng sử dụng" nghĩa là việc sử dụng hai hoặc nhiều hợp chất theo cách trong đó các hiệu quả dược lý của cả hai hợp chất được biểu lộ ở bệnh nhân. Sử dụng kèm theo không yêu cầu cả hai hợp chất được sử dụng trong một dược phẩm đơn, ở cùng dạng liều, bởi cùng đường sử dụng, hoặc tại cùng thời điểm. Tác dụng của cả hai hợp chất không cần bộc lộ chính nó tại cùng thời điểm. Tác dụng này chỉ cần chồng lên trong một khoảng thời gian và không cần cùng bao quát. Sử dụng đi kèm hoặc đồng sử dụng bao hàm việc sử dụng song song hoặc theo trình tự.

"Sự cải thiện" dùng để chỉ việc làm cho tốt hơn hoặc việc làm giảm đi của ít nhất một 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 dấu hiệu của tình trạng bệnh hoặc bệnh. Sự tiến triển hoặc mức độ nghiêm trọng của 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.

"Động vật" dùng để chỉ con người hoặc động vật không phải là người, bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, chuột nhắt, chuột cống, thỏ, chó, mèo, lợn, và động vật linh trưởng không phải là người, bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, khỉ và tinh tinh.

“Hoạt tính đối nghĩa” nghĩa là 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.

"Hợp chất đối nghĩa” nghĩa là hợp chất chứa oligonucleotit và tùy ý một hoặc nhiều dấu hiệu bổ sung, như nhóm liên hợp hoặc nhóm đầu cùng. Ví dụ về hợp chất đối nghĩa bao gồm hợp chất sợi đơn và sợi kép, như, oligonucleotit, ribozym, siARN, shARN, ssARN, và hợp chất dựa trên sự chiếm giữ.

"Sự ức chế đối nghĩa" nghĩa là sự giảm 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.

"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 này 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.

"Oligonucleotit đối nghĩa" nghĩa là 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 khả năng lai đặc hiệu với axit nucleic đích hoặc vùng hoặc đoạn của chúng.

"APOL1" nghĩa là axit nucleic hoặc protein bất kỳ của APOL1. "Axit nucleic APOL1" nghĩa là axit nucleic bất kỳ mã hóa APOL1. Ví dụ, theo các phương án nhất định, axit nucleic APOL1 bao gồm trình tự ADN mã hóa APOL1, trình tự ARN được phiên mã từ ADN mã hóa APOL1 (bao gồm ADN bộ gen chứa các intron và exon), và trình tự mARN mã hóa APOL1. "APOL1 mARN" nghĩa là mARN mã hóa protein APOL1. Đích có thể được đề cập đến trong trường hợp cao hơn hoặc thấp hơn.

"Chất ức chế đặc hiệu APOL1" để chỉ chất bất kỳ có khả năng ức chế một cách đặc hiệu APOL1 ARN và/hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính của protein APOL1 tại cấp độ phân tử. Ví dụ, chất ức chế đặc hiệu APOL1 bao gồm các axit nucleic (bao gồm hợp chất đối nghĩa), peptit, kháng thể, phân tử nhỏ, và các chất khác có khả năng ức chế sự biểu hiện của APOL1 ARN và/hoặc protein APOL1.

"Nucleosit hai vòng" hoặc "BNA" nghĩa là nucleosit chứa gốc đường hai vòng. "Đường hai vòng" hoặc "gốc đường hai vòng" nghĩa là gốc đường cải biến chứa hai vòng, trong đó vòng thứ hai được tạo thành thông qua cầu nối hai nguyên tử ở vòng thứ nhất nhờ 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.

"Nhóm phân nhánh" nghĩa là nhóm các nguyên tử có ít nhất 3 vị trí mà có khả năng tạo thành liên kết cộng hóa trị với ít nhất 3 nhóm. Theo các phương án nhất định, nhóm phân nhánh cung cấp nhiều vị trí phản ứng để nối phối tử ràng buộc vào oligonucleotit thông qua cầu nối liên hợp và/hoặc gốc có thể phân cắt.

"Gốc nhắm đích tế bào" nghĩa là nhóm liên hợp hoặc phần của nhóm liên hợp mà có khả năng liên kết với kiểu tế bào cụ thể hoặc các kiểu tế bào cụ thể.

"cEt" hoặc "etyl ràng buộc" nghĩa là gốc đường hai vòng ribosyl trong đó vòng thứ hai của đường hai vòng này được tạo thành qua cầu nối 4'-cacbon và 2'-cacbon, trong đó cầu này có công thức: 4'-CH(CH_3)-O-2', và trong đó nhóm metyl của cầu là ở cấu hình *S*.

"Nucleosit cEt" nghĩa là nucleosit chứa gốc đường được cải biến cEt.

"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" nghĩa là nucleosit có, một cách độc lập, gốc đường đã được cải biến và/hoặc nucleobazơ đã được cải biến. "Oligonucleotit đã được cải biến" nghĩa là oligonucleotit chứa ít nhất một liên kết liên nucleosit đã được cải biến, đường cải biến, và/hoặc nucleobazơ đã được cải biến.

"Vùng khác biệt về mặt hóa học" dùng 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.

"Hợp chất đối nghĩa khảm" nghĩa là hợp chất đối nghĩa mà có ít nhất 2 vùng khác biệt về mặt hóa học, mỗi vị trí có một số lượng các tiểu đơn vị.

"Liên kết có thể phân cắt" nghĩa là 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 được chọn trong số: amit, polyamit, este, ete, một hoặc cả hai este của phosphodieste, photphat este, carbamat, di-sulfua, hoặc peptit.

“Gốc phân cắt được” nghĩa là 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.

"Bổ sung" khi đề cập đến oligonucleotit 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: adenin (A) và tymin (T), adenin (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 nhầm nucleobazơ. Ngược lại, "bổ sung hoàn toàn" hoặc "bổ sung 100%" khi đề cập đến oligonucleotit nghĩa là oligonucleotit này có sự bắt cặp nucleobazơ ở mỗi nucleosit mà không có bất kỳ sự bắt cặp nhầm nucleobazơ nào.

"Nhóm liên hợp" nghĩa là nhóm của các nguyên tử mà được gắn vào oligonucleotit. Nhóm liên hợp bao gồm gốc liên hợp và cầu nối liên hợp mà gắn gốc liên hợp với oligonucleotit.

“Cầu nối liên hợp” nghĩa là nhóm của các nguyên tử chứa ít nhất một liên kết nối gốc liên hợp với oligonucleotit.

“Gốc liên hợp” nghĩa là nhóm của các nguyên tử mà được gắn với oligonucleotit thông qua cầu nối liên hợp.

"Liền kề" trong ngữ cảnh của oligonucleotit dùng để chỉ các nucleosit, các nucleobazơ, các gốc đường, hoặc các liên kết liên nucleosit mà ngay sát nhau. Ví dụ, “các nucleobazơ liền kề” nghĩa là các nucleobazơ ngay sát nhau trong trình tự.

"Thiết kế" hoặc "Được thiết kế để" để chỉ quy trình thiết kế hợp chất mà lai hóa đặc hiệu với phân tử axit nucleic được chọn.

"Chất pha loãng" nghĩa là thành phần trong chế phẩm mà thiếu hoạt tính dược lý, nhưng cần thiết hoặc mong muốn về mặt dược phẩm. Ví dụ, chất pha loãng trong chế phẩm được tiêm có thể là chất lỏng, ví dụ dung dịch muối.

"Được cải biến khác biệt" nghĩa là sự cải biến hóa học hoặc nhóm 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 adenin chưa cải biến và nucleosit chứa đường cải biến 2'-OMe và nucleobazơ tymin chưa cải biến không được cải biến khác biệt.

"Liều" nghĩa là lượng được xác định của hợp chất hoặc dược chất được cung cấp trong sử dụng đơn lẻ, hoặc trong khoảng thời gian xác định. Theo các phương án nhất định, liều có thể được dùng trong một hoặc nhiều viên liều cao, viên nén, hoặc mũi tiêm. Ví dụ, theo các phương án nhất định, trong đó sử dụng dưới da được mong muốn, liều mong muốn có thể yêu cầu thể tích không dễ điều chỉnh bởi mũi tiêm đơn lẻ. Theo các phương án này, hai hoặc nhiều mũi tiêm có thể được sử dụng để đạt được liều mong muốn. Theo các phương án nhất định, liều có thể được dùng trong hai hoặc nhiều mũi tiêm để giảm thiểu phản ứng tại vị trí tiêm ở đối tượng. Theo các phương án khác, hợp chất hoặc dược chất được dùng bằng cách truyền trong khoảng thời gian kéo dài hoặc liên tục. Các liều có thể được nêu dưới dạng lượng dược chất trên mỗi giờ, ngày, tuần hoặc tháng.

"Phác đồ dùng liều" là sự kết hợp các liều được thiết kế để đạt được một hoặc nhiều hiệu quả mong muốn.

"Hợp chất đối nghĩa sợi kép" nghĩa là 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.

"Lượng hữu hiệu" nghĩa là lượng của hợp chất đủ để đem lại hiệu quả sinh lý mong muốn ở đối tượng cần hợp chất này. Lượng hữu hiệu có thể thay đổi giữa các đối tượng tùy thuộc vào sức khỏe và tình trạng cơ thể của đối tượng cần điều trị, nhóm phân loại của các đối tượng cần điều trị, dạng bào chế của chế phẩm, đánh giá tình trạng y khoa của đối tượng, và các yếu tố liên quan khác.

"Tính hiệu quả" nghĩa là khả năng tạo ra tác dụng mong muốn.

"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 bị giới hạn ở, sản phẩm của quá trình phiên mã và dịch mã.

"Gapmer" nghĩa là 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 "quãng cách" và các vùng bên ngoài có thể được đề cập là "cánh."

"Sự lai hóa" nghĩa là quá trình gắn các oligonucleotit và/hoặc các axit nucleic với nhau. Mặc dù không bị giới hạn bởi cơ chế cụ thể, cơ chế phổ biến nhất của quá trình lai hóa bao gồm liên kết hydro, mà có thể là liên kết hydro 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 bị 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 bị giới hạn ở, oligonucleotit và đích axit nucleic.

"Ngay sát nhau" nghĩa là 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).

"Đối tượng" nghĩa là con người hoặc động vật không phải là người được chọn để điều trị hoặc trị liệu.

"Ức chế sự biểu hiện hoặc hoạt tính" để chỉ việc giảm hoặc phong bế sự biểu hiện hoặc hoạt tính so với sự biểu hiện hoặc hoạt tính ở mẫu không được điều trị hoặc mẫu đối chứng và không nhất thiết chỉ ra sự triệt tiêu hoàn toàn sự biểu hiện hoặc hoạt tính.

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

"Oligonucleotit được kéo dài" là các oligonucleotit có một hoặc nhiều nucleosit bổ sung so với oligonucleotit được bộc lộ ở đây, ví dụ oligonucleotit gốc.

"Các nucleosit được liên kết" nghĩa là các nucleosit liền kề được liên kết với nhau bằng liên kết liên nucleosit.

"Nucleosit-cầu nối" nghĩa là nucleosit mà nối oligonucleotit với gốc liên hợp. Nucleosit-cầu nối nằm trong cầu nối liên 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.

“Bắt cặp nhầm” hoặc “không bổ sung” nghĩa là 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 bị giới hạn ở nucleobazơ vạn năng, inosin, và hypoxanthin, có khả năng lai hóa với ít nhất một nucleobazơ nhưng vẫn bắt cặp nhầm hoặc không bổ sung đối với nucleobazơ mà nó lai hóa với. Một ví dụ khác là, “nucleobazơ của oligonucleotit thứ nhất 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 nhầm hoặc nucleobazơ không bổ sung.

"Điều biến” để chỉ việc làm thay đổi hoặc điều chỉnh đặc điểm trong tế bào, mô, cơ quan hoặc sinh vật. Ví dụ, điều biến APOL1 ARN có thể nghĩa là làm tăng hoặc giảm

mức APOL1 ARN và/hoặc protein APOL1 trong tế bào, mô, cơ quan hoặc sinh vật. "Chất điều biến" gây ra sự thay đổi ở tế bào, mô, cơ quan hoặc sinh vật. Ví dụ, hợp chất APOL1 có thể là chất điều biến mà làm giảm hàm lượng ARN APOL1 và/hoặc protein APOL1 trong tế bào, mô, cơ quan hoặc sinh vật.

"MOE" nghĩa là metoxyetyl.

"Monome" để chỉ đơn vị đơn lẻ của oligome. Monome bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, nucleosit và nucleotit.

"Môtip" nghĩa là kiểu của các gốc đường, nucleobazơ, và/hoặc các mối liên kết liên nucleosit chưa được cải biến và/hoặc được cải biến, trong oligonucleotit.

"Tự nhiên" hoặc "có trong tự nhiên" nghĩa là được tìm thấy trong tự nhiên.

"Đường cải biến không có hai vòng" hoặc "gốc đường đã được cải biến không có hai vòng" nghĩa là gốc đường đã được cải biến mà chứa sự cải biến, như nhóm thế, mà không tạo thành cầu giữa hai các nguyên tử của đường để tạo thành vòng thứ hai.

"Axit nucleic" dùng để chỉ phân tử tạo thành từ các nucleotit dạng monome. Axit nucleic bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, các riboaxit nucleic (ARN), các axit deoxyribonucleic (ADN), các axit nucleic sợi đơn, và các axit nucleic sợi kép.

"Nucleobazơ" nghĩa là gốc dị vòng có khả năng bắt cặp với bazơ của axit nucleic khác. Như dùng trong bản mô tả này, "nucleobazơ có trong tự nhiên" là adenin (A), tymin (T), xytosin (C), uraxin (U), và guanin (G). "Nucleobazơ đã 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 đã được cải biến, và có khả năng bắt cặp với nucleobazơ bất kỳ.

"Trình tự nucleobazơ" nghĩa là thứ tự của các nucleobazơ liền kề trong axit nucleic hoặc oligonucleotit độc lập với đường hoặc mối liên kết oligonucleotit bất kỳ.

"Nucleosit" nghĩa là 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"

nghĩa là nucleosit chứa nucleobazơ đã được cải biến và/hoặc gốc đường đã được cải biến. Các nucleosit cải biến bao gồm các nucleosit không bazơ, mà thiếu nucleobazơ.

"Hợp chất dạng oligome" nghĩa là hợp chất chứa oligonucleotit đơn lẻ và tùy ý một hoặc nhiều đặc điểm bổ sung, như nhóm liên hợp hoặc nhóm đầu cùng.

"Oligonucleotit " nghĩa là polyme của các nucleosit được liên kết, mỗi oligonucleotit 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 gồm 8-80 nucleosit được liên kết. "Oligonucleotit đã được cải biến" nghĩa là oligonucleotit, trong đó ít nhất một đường, nucleobazơ, hoặc liên kết liên nucleosit được cải biến. "Oligonucleotit chưa được cải biến" nghĩa là oligonucleotit mà không chứa bất kỳ sự cải biến đường, nucleobazơ, hoặc giữa các nucleosit nào.

"Oligonucleotit gốc" nghĩa là 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, môtip, và/hoặc dạng hóa học khác. Oligonucleotit mới được thiết kế có thể có trình tự giống hoặc xếp chồng so với oligonucleotit gốc.

"Dùng ngoài đường tiêu hóa" nghĩa là việc dùng thông qua tiêm hoặc truyền. Dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm dùng dưới da, dùng trong tĩnh mạch, dùng trong cơ, dùng trong động mạch, dùng trong màng bụng, hoặc dùng trong sọ, ví dụ dùng nội tủy mạc hoặc trong não thất.

“Chất mang hoặc chất pha loãng dược dụng" nghĩa là chất bất kỳ thích hợp để sử dụng trong việc dùng cho đối tượng. Ví dụ, chất mang dược dụng có thể là dung dịch nước vô trùng, như PBS hoặc nước để tiêm.

"Muối dược dụng" là muối chấp nhận được về mặt sinh lý và dược lý của hợp chất, như hợp chất oligome hoặc oligonucleotit, tức là, muối mà vẫn giữa được hoạt tính sinh học của hợp chất gốc và không mang lại các tác dụng gây độc không mong muốn cho chúng.

"Dược chất" nghĩa là hợp chất mà mang lại lợi ích trị liệu khi dùng cho đối tượng.

"Dược phẩm" nghĩa là các chất thích hợp để dùng cho đối tượng. Ví dụ, dược phẩm có thể chứa một hoặc nhiều hợp chất hoặc muối của chúng và dung dịch nước vô trùng.

"Liên kết phosphorothioat" nghĩa là liên kết phosphat được cải biến trong đó một trong số các nguyên tử oxy không liên kết được thay thế bằng nguyên tử lưu huỳnh. Liên kết liên nucleosit phosphorothioat là liên kết liên nucleosit đã được cải biến.

"Gốc photpho" nghĩa là nhóm của các nguyên tử chứa nguyên tử photpho. Theo các phương án nhất định, gốc photpho chứa mono-, di-, hoặc tri-photphat, hoặc phosphorothioat.

"Phần" nghĩa là 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 oligome

"Ngăn ngừa" dùng 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.

"Tiền dược chất" nghĩa là hợp chất ở dạng bên ngoài cơ thể mà, khi dùng cho đối tượng, được chuyển hóa thành dạng khác ở trong cơ thể hoặc tế bào của chúng. Theo các phương án nhất định, dạng đã 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 thúc đẩy 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.

"Làm giảm" nghĩa là đưa xuống mức độ, kích thước, lượng, hoặc số lượng nhỏ hơn.

"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 bản phiên mã đích cụ thể (ví dụ, gen đích). Trình tự và thông tin như vậy 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 gen bao gồm cơ sở dữ liệu trình tự tham chiếu NCBI, GenBank, Kho lưu trữ nucleotit châu Âu, và Ngân hàng dữ liệu ADN của Nhật Bản (ba cơ sở dữ liệu sau tạo thành Hợp tác cơ sở dữ liệu trình tự nucleotit Quốc tế hoặc INSDC).

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

"Hợp chất ARNi" nghĩa là hợp chất đối nghĩa mà tác động, ít nhất một phần, thông qua RISC hoặc Ago2, nhưng không thông qua ARNaza H, để điều biến axit nucleic đích và/hoặc protein được mã hóa bởi axit nucleic đích này. Hợp chất ARNi bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở siARN sợi kép, ARN sợi đơn (ssARN), và microARN, bao gồm chất giả microARN.

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

"Tác dụng phụ" nghĩa là 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.

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

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

"Có thể lai hóa đặc hiệu" dùng 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.

"Ức chế đặc hiệu" khi đề cập đến axit nucleic đích 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.

"Thử nghiệm tế bào tiêu chuẩn" nghĩa là (các) thử nghiệm được mô tả trong các ví dụ và các biến thể hợp lý của chúng.

"Thí nghiệm in vivo tiêu chuẩn" nghĩa là (các) quy trình được mô tả trong (các) Ví dụ và các biến thể hợp lý của chúng.

"Tâm bất đối xứng lập thể ngẫu nhiên" trong ngữ cảnh tập hợp các phân tử có công thức phân tử giống nhau nghĩa là tâm bất đối xứng có cấu hình hóa học lập thể ngẫu nhiên. Ví dụ, trong tập hợp các phân tử chứa tâm bất đối xứng lập thể ngẫu nhiên, số lượng các phân tử có cấu hình (*S*) của tâm bất đối xứng ngẫu lập thể ngẫu nhiên có thể là những không nhất thiết bằng số lượng các phân tử có cấu hình (*R*) của tâm bất đối xứng lập thể ngẫu nhiên. Cấu hình hóa học lập thể của tâm bất đối xứng được coi là ngẫu nhiên khi nó là kết quả của phương pháp tổng hợp không được thiết kế để kiểm soát cấu hình hóa học lập thể.Theo các phương án nhất định, tâm bất đối xứng lập thể ngẫu nhiên là mối liên kết liên nucleosit phosphorothioat lập thể ngẫu nhiên.

“Gốc đường” nghĩa là gốc đường không được cải biến hoặc gốc đường cải biến. “Gốc đường không được cải biến” hoặc "đường không được cải biến" nghĩa là gốc 2’-OH(H) ribosyl, 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”). “Gốc đường cải biến” hoặc “đường cải biến” nghĩa là gốc đường furanosyl cải biến hoặc chất thay thế đường. “Gốc đường furanosyl cải biến" nghĩa là đường furanosyl chứa nhóm thế không phải là hydro thay cho ít nhất một hydro hoặc hydroxyl 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.

"Chất thay thế đường" nghĩa là gốc đường cải biến có gốc không phải là gốc furanosyl mà có thể liên kết nucleobazơ với nhóm khác, như liên kết liên nucleosit, nhóm liên hợp, hoặc nhóm đầu 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.

"Hiệp đồng" hoặc "tạo hiệp đồng" để chỉ tác dụng của sự kết hợp mà lớn hơn việc cộng các tác dụng của từng thành phần riêng lẻ ở cùng liều.

"Gen đích" dùng để chỉ gen mã hóa cho đích.

"Nhắm đích" nghĩa là sự lai hóa đặc hiệu của hợp chất với axit nucleic đích để gây ra tác dụng mong muốn.

"Axit nucleic đích," "ARN đích," "bản phiên mã ARN đích" và "axit nucleic đích" đều nghĩa là axit nucleic có khả năng được nhắm đích bởi hợp chất được mô tả trong bản mô tả này.

"Vùng đích" nghĩa là phần của axit nucleic đích mà một hoặc nhiều hợp chất được nhắm đích vào đó.

"Đoạn đích" nghĩa là trình tự của nucleotit của axit nucleic đích mà hợp chất được nhắm đích vào đó. "Vị trí đích 5'" dùng để chỉ nucleotit ở gần đầu 5' nhất của đoạn đích. "Vị trí đích 3'" dùng để chỉ nucleotit ở gần đầu 3' nhất của đoạn đích.

"Nhóm đầu cùng" nghĩa là nhóm hóa học hoặc nhóm của các nguyên tử mà liên kết cộng hóa trị với đầu cùng của oligonucleotit.

"Lượng có hiệu quả điều trị" nghĩa là lượng của hợp chất, dược chất, hoặc chế phẩm mà tạo ra lợi ích điều trị cho đối tượng.

"Điều trị" dùng để chỉ việc dùng 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

Các phương án nhất định đề xuất phương pháp, hợp chất và chế phẩm để ức chế sự biểu hiện APOL1 (APOL1).

Các phương án nhất định đề xuất hợp chất nhắm đích vào axit nucleic APOL1. Theo các phương án nhất định, axit nucleic APOL1 có trình tự nêu trong RefSeq hoặc Đăng ký GENBANK số NM_003661.3 (được kết hợp bằng cách viện dẫn, được bộc lộ ở đây là SEQ ID NO: 1), NT_011520.9 bị cắt cụt từ nucleotit 15986452 đến 16001905 (SEQ ID NO: 2), NM_001136541.1 (SEQ ID NO: 3), NM_001136540.1 (SEQ ID NO: 4), NM_145343.2 (SEQ ID NO: 5), DC339680.1 (SEQ ID NO: 6), AK309143.1 (SEQ ID NO: 7), NT_011520.13 bị cắt cụt từ nucleotit 17543446 đến 17543655 (SEQ ID NO: 8), hoặc NC_000022.11 bị cắt cụt từ nucleotit 36250001 đến 36271000 (SEQ ID NO: 9). Theo các phương án nhất định, hợp chất này là hợp chất đối nghĩa hoặc hợp chất dạng oligome. Theo các phương án nhất định, hợp chất này là hợp chất sợi đơn. Theo các phương án nhất định, hợp chất này là hợp chất sợi kép.

Các phương án nhất định đề xuất hợp chất chứa oligonucleotit cải biến có chiều dài từ 8 đến 80 nucleosit được liên kết và có trình tự nucleobazơ chứa ít nhất 8 nucleobazơ liền kề của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nucleobazơ của các SEQ ID NO: 13-1941. Theo các phương án nhất định, hợp chất này là hợp chất đối nghĩa hoặc hợp chất dạng oligome. Theo các phương án nhất định, hợp chất là hợp chất sợi đơn. Theo các phương án nhất định, hợp chất này là hợp chất sợi kép. Theo các phương án nhất định, oligonucleotit được cải biến có chiều dài từ 10 đến 30 nucleosit được liên kết.

Các phương án nhất định đề xuất hợp chất chứa oligonucleotit có chiều dài từ 12 đến 80 nucleosit được liên kết và có trình tự nucleobazơ chứa ít nhất 12 nucleobazơ liền kề của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nucleobazơ của các SEQ ID NO: 13-1941. Theo các phương án nhất định, hợp chất này là hợp chất đối nghĩa hoặc hợp chất dạng oligome. Theo các phương án nhất định, hợp chất này là sợi đơn. Theo các phương án nhất định, hợp chất này là hợp chất sợi kép. Theo các phương án nhất định, oligonucleotit đã được cải biến có chiều dài từ 12 đến 30 nucleosit được liên kết.

Theo các phương án nhất định, hợp chất này chứa oligonucleotit đã được cải biến có chiều dài 16 nucleosit được liên kết. Theo các phương án nhất định, hợp chất này là hợp chất đối nghĩa hoặc hợp chất dạng oligome.

Các phương án nhất định đề xuất hợp chất chứa oligonucleotit cải biến có chiều dài từ 16 đến 30 nucleosit được liên kết và có chứa trình tự nucleobazơ bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 13-1941. Theo các phương án nhất định, hợp chất này là hợp chất đối nghĩa hoặc hợp chất dạng oligome. Theo các phương án nhất định, hợp chất là hợp chất sợi đơn. Theo các phương án nhất định, hợp chất này là hợp chất sợi kép.

Các phương án nhất định đề xuất hợp chất chứa oligonucleotit đã được cải biến gồm trình tự nucleobazơ bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 13-1941. Theo các phương án nhất định, hợp chất này là hợp chất đối nghĩa hoặc hợp chất dạng oligome. Theo các phương án nhất định, hợp chất là hợp chất sợi đơn. Theo các phương án nhất định, hợp chất là hợp chất sợi kép.

Theo các phương án nhất định, các hợp chất hướng đích các nucleosit 5849-5907, 5853-5869, 5855-5873, 8145-8180, 8168-8216, 8306-8321, 8320-8338, 8723-8847, 8743-8760, 8829-8847, 8755-8840, 14342-14390, và 14342-14370 của axit nucleic APOL1. Theo các phương án nhất định, các hợp chất hướng đích bên trong các nucleosit 5849-5907, 5853-5869, 5855-5873, 8145-8180, 8168-8216, 8306-8321, 8320-8338, 8723-8847, 8743-8760, 8829-8847, 8755-8840, 14342-14390, và 14342-14370 của axit nucleic APOL1 có trình tự nucleobazơ của SEQ ID NO: 2. Theo các phương án nhất định, các hợp chất có ít nhất 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, hoặc 16 phần nucleobazơ liền kề bổ sung với phần có chiều dài bằng nhau bên trong các nucleosit 5849-5907, 5853-5869, 5855-5873, 8145-8180, 8168-8216, 8306-8321, 8320-8338, 8723-8847, 8743-8760, 8829-8847, 8755-8840, 14342-14390, và 14342-14370 của axit nucleic APOL1 có trình tự nucleobazơ của SEQ ID NO: 2. Theo các phương án nhất định, các hợp chất này là các hợp chất đối nghĩa, các hợp chất oligome, hoặc các oligonucleotit.

Theo các phương án nhất định, các hợp chất hướng đích vùng của axit nucleic APOL1 có trình tự nucleobazơ của SEQ ID NO: 2 bên trong các nucleobazơ 5849-5907, 5853-5869, 5855-5873, 8145-8180, 8168-8216, 8306-8321, 8320-8338, 8723-8847, 8743-8760, 8829-8847, 8755-8840, 14342-14390, và 14342-14370. Theo các phương

án nhất định, các hợp chất hướng đích ít nhất 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, hoặc 16 các nucleobazơ liền kề bên trong các vùng nucleobazơ nêu trên. Theo các phương án nhất định, các hợp chất này là các hợp chất đối nghĩa, hợp chất oligome, hoặc oligonucleotit. 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 12 đến 30 nucleosit được liên kết và bổ sung bên trong các nucleosit 5854-5869, 5855-5870, 8164-8179, 8306-8321, 8321-8336, 8744-8759, 8829-8844, hoặc 14342-14357 của SEQ ID NO: 2. Theo các phương án nhất định, oligonucleotit được cải biến có chiều dài từ 16 đến 30 nucleosit được liên kết.

Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa oligonucleotit được cải biến có chiều dài từ 12 đến 30 nucleosit được liên kết và có trình tự nucleobazơ bao gồm ít nhất phần 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, hoặc 16 nucleobazơ liền kề của trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 1164, 13, 76, 81, 1095, 1326, 1730, và 1925. Theo các phương án nhất định, oligonucleotit được cải biến có chiều dài từ 16 đến 30 nucleosit được liên kết.

Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa oligonucleotit được cải biến có chiều dài từ 12 đến 30 nucleosit được liên kết và có trình tự nucleobazơ bao gồm trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 1164, 13, 76, 81, 1095, 1326, 1730, và 1925. Theo các phương án nhất định, oligonucleotit được cải biến có chiều dài từ 16 đến 30 nucleosit được liên kết.

Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa oligonucleotit được cải biến có trình tự nucleobazơ gồm trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 1164, 13, 76, 81, 1095, 1326, 1730, và 1925.

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

Theo các phương án nhất định, oligonucleotit đã được cải biến bất kỳ nêu trên chứa ít nhất một đường cải biến. Theo các phương án nhất định, ít nhất một đường cải

biến chứa nhóm 2'-O-metoxyetyl. Theo các phương án nhất định, ít nhất một đường cải biến là đường hai vòng, như 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 đã được cải biến chứa ít nhất một liên kết liên nucleosit đã được cải biến, như liên kết liên nucleosit phosphorothioat.

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

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

đoạn quãng cách gồm các deoxynucleosit được liên kết;

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

đoạn cánh 3' gồm các nucleosit được liên kết;

trong đó đoạn quãng cách nằm 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 này có chiều dài từ 16 đến 80 nucleosit được liên kết có trình tự nucleobazơ bao gồm trình tự được trích dẫn trong trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 1164, 13, 76, 81, 1095, 1326, 1730, và 1925. Theo các phương án nhất định, oligonucleotit được cải biến có chiều dài từ 16 đến 30 nucleosit được liên kết có trình tự nucleobazơ bao gồm trình tự được trích dẫn trong trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 1164, 13, 76, 81, 1095, 1326, 1730, và 1925. Theo các phương án nhất định, oligonucleotit được cải biến có chiều dài 16 nucleosit được liên kết có trình tự nucleobazơ gồm trình tự được trích dẫn trong trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 1164, 13, 76, 81, 1095, 1326, 1730, và 1925.

Theo các phương án nhất định, hợp chất bao gồm hoặc gồm oligonucleotit được cải biến có chiều dài 16-30 nucleobazơ được liên kết có trình tự nucleobazơ bao gồm trình tự được trích dẫn trong trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 13, 1095, 1730, 76, 1326, và 81, trong đó oligonucleotit được cải biến này bao gồm

đoạn quãng cách gồm mười deoxynucleosit được liên kết;

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

đoạn cánh 3' gồm ba nucleosit được liên kết;

trong đó đoạn quãng cách nằm giữa đoạn cánh 5' và đoạn cánh 3'; trong đó đoạn cánh 5' và đoạn cánh 3' bao gồm nucleosit cEt ; trong đó mỗi liên kết liên nucleosit là liên kết phosphorothioat; và trong đó mỗi xytosin là 5-metylxytosin. Theo các phương án nhất định, oligonucleotit đã được cải biến có chiều dài là 16-80 nucleosit được liên kết. Theo các phương án nhất định, oligonucleotit đã được cải biến có chiều dài là 16-30 nucleosit được liên kết.

Theo các phương án nhất định, hợp chất bao gồm hoặc gồm oligonucleotit được cải biến có chiều dài 16-30 nucleobazơ được liên kết có trình tự nucleobazơ bao gồm hoặc gồm trình tự được trích dẫn trong trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 1164 và 1925, trong đó oligonucleotit được cải biến này bao gồm:

đoạn quãng cách gồm chín deoxynucleosit được liên kết;

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

đoạn cánh 3' gồm bốn nucleosit được liên kết;

trong đó đoạn quãng cách nằm giữa đoạn cánh 5’ và đoạn cánh 3’; trong đó đoạn cánh 5’ này bao gồm các nucleosit cEt; trong đó đoạn cánh 3’ bao gồm nucleosit cEt, nucleosit cEt, nucleosit cEt, và nucleosit 2'-O-methoxyetyl theo hướng từ 5' đến 3'; trong đó mỗi liên kết liên nucleosit là liên kết phosphorothioat; và trong đó mỗi xytosin là 5-metylxytosin. Theo các phương án nhất định, oligonucleotit đã được cải biến có chiều dài 16-30 nucleosit được liên kết. Theo các phương án nhất định, oligonucleotit được cải biến có chiều dài 16 nucleosit được liên kết.

Theo các phương án nhất định, hợp chất bao gồm hoặc gồm oligonucleotit được cải biến có chiều dài 16-30 nucleobazơ được liên kết có trình tự nucleobazơ bao gồm hoặc gồm trình tự được trích dẫn trong SEQ ID NO: 1164, trong đó oligonucleotit được cải biến bao gồm:

đoạn quãng cách gồm chín deoxynucleosit được liên kết;

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

đoạn cánh 3' gồm bốn nucleosit được liên kết;

trong đó đoạn quãng cách nằm giữa đoạn cánh 5’ và đoạn cánh 3’; trong đó đoạn cánh 5’ này bao gồm các nucleosit cEt; trong đó đoạn cánh 3’ bao gồm nucleosit cEt, nucleosit cEt, nucleosit cEt, và nucleosit 2'-O-methoxyetyl theo hướng từ 5' đến 3'; trong đó mỗi liên kết liên nucleosit là liên kết phosphorothioat; và trong đó mỗi xytosin là 5-metylxytosin. Theo các phương án nhất định, oligonucleotit đã được cải biến có chiều dài 16-30 nucleosit được liên kết. Theo các phương án nhất định, oligonucleotit được cải biến có chiều dài 16 nucleosit được liên kết.

Theo các phương án nhất định, hợp chất bao gồm hoặc gồm công thức sau đây Tks Tks Tks Tds Gds Tds Ads Ads Gds Tds Gds mCds Aks Aks mCks mCe, trong đó,

A = adenin,

mC = 5-metylxytosin

G = guanin,

T = tymin,

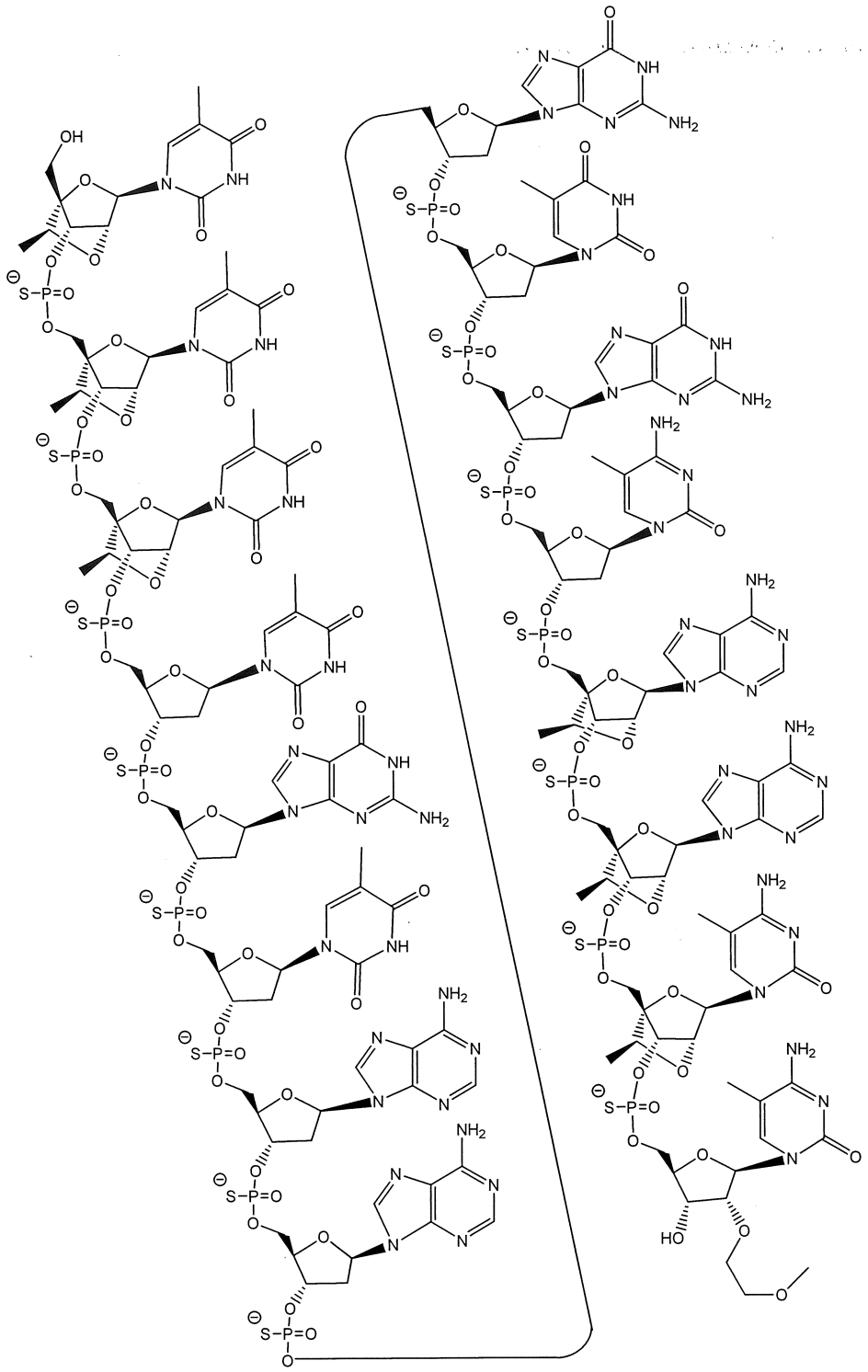
e = nucleosit được cải biến 2'-O-methoxyetyl,

k = nucleosit được cải biến cEt,

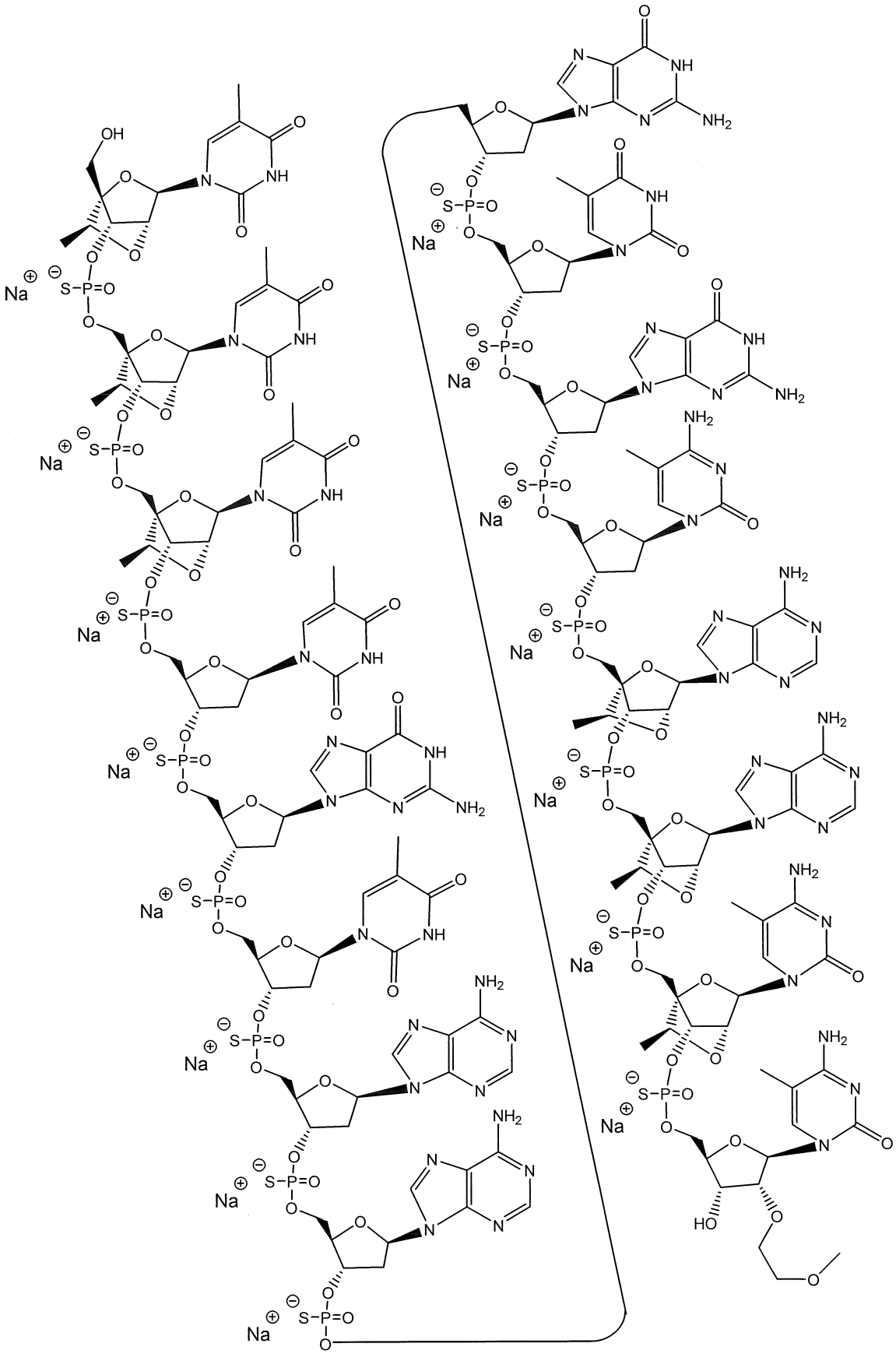
d = 2'-deoxynucleosit, và

s = liên kết liên nucleosit phosphorothioat.

Theo các phương án nhất định, hợp chất bao gồm hoặc gồm ION 972190 hoặc muối của chúng, có cấu trúc hóa học sau đây:



Theo các phương án nhất định, hợp chất bao gồm hoặc gồm muối natri của ION 972190, 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 85%, ít nhất 90%, ít nhất 95%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, hoặc 100% với axit nucleic mã hóa cho APOL1.

Theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, hợp chất này có thể là hợp chất sợi đơn. Theo các phương án nhất định, hợp chất này chứa deoxyribonucleotit. Theo các phương án nhất định, hợp chất này là hợp chất sợi kép. Theo các phương án nhất định, hợp chất này là hợp chất sợi kép và chứa ribonucleotit. Theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, hợp chất này 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 này 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 này bao gồm hoặc gồm oligonucleotit.

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

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

Các phương án nhất định 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 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 được đề xuất trong 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

Các phương án nhất định được đề xuất ở đây liên quan đến các phương pháp ức chế sự biểu hiện APOL1, mà có thể hữu dụng để điều trị, ngăn ngừa, hoặc cải thiện bệnh liên quan đến APOL1 ở đối tượng, bằng cách dùng hợp chất hướng đích APOL1. Theo các phương án nhất định, hợp chất này có thể là chất ức chế đặc hiệu APOL1. Theo các phương án nhất định, hợp chất này có thể là hợp chất đối nghĩa, hợp chất oligome, hoặc oligonucleotit được hướng đích đến APOL1.

Ví dụ về các bệnh liên quan đến APOL1 điều trị được, ngăn ngừa được, và/hoặc cải thiện được bằng các phương pháp được đề xuất ở đây bao gồm bệnh thận liên quan đến APOL-1, bệnh xơ cứng cầu thận đoạn khu trú (FSGS), bệnh suy thận, CKD, bệnh thận có đặc tính tăng huyết áp, bệnh thận liên quan đến HIV, bệnh thận hồng cầu lưỡi liềm, , ESKD, hư cầu thận, ESRD, bệnh xơ cứng động mạch, viêm thận lupus, và các dạng khác của bệnh protein niệu liên quan đến APOL1.

Theo các phương án nhất định, phương pháp điều trị, ngăn ngừa, hoặc cải thiện bệnh liên quan đến APOL1 ở đối tượng bao gồm bước sử dụng cho đối tượng này hợp chất chứa chất ức chế đặc hiệu APOL1, nhờ đó điều trị, ngăn ngừa, hoặc cải thiện bệnh

này. Theo các phương án nhất định, đối tượng này được xác định là mắc hoặc có nguy cơ mắc bệnh liên quan đến APOL1. Theo các phương án nhất định, bệnh này là bệnh thận liên quan đến APOL1. Theo các phương án nhất định, bệnh thận liên quan đến APOL1 là một trong số bệnh xơ cứng cầu thận đoạn khu trú (FSGS), bệnh suy thận, CKD, bệnh thận có đặc tính tăng huyết áp, bệnh thận liên quan đến HIV, bệnh thận hồng cầu lưỡi liềm, bệnh xơ cứng động mạch, viêm thận lupus, và các dạng khác của bệnh protein niệu liên quan đến APOL1. Theo các phương án nhất định, hợp chất này chứa hợp chất đối nghĩa hướng đích đến APOL1. Theo các phương án nhất định, hợp chất này chứa oligonucleotit hướng đích đến APOL1. Theo các phương án nhất định, hợp chất bao gồm oligonucleotit được cải biến có chiều dài từ 16 đến 30 nucleosit được liên kết và có trình tự nucleobazơ bao gồm ít nhất 8 nucleobazơ liền kề của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nucleobazơ của các SEQ ID NO: 13-1941. Theo các phương án nhất định, hợp chất bao gồm oligonucleotit được cải biến có chiều dài từ 16 đến 30 nucleosit được liên kết và có chứa trình tự nucleobazơ bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 13-1941. Theo các phương án nhất định, hợp chất này bao gồm oligonucleotit đã được cải biến gồm trình tự nucleobazơ bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 13-1941. Theo các phương án nhất định, hợp chất này bao gồm oligonucleotit được cải biến có chiều dài từ 16 đến 30 nucleosit được liên kết có trình tự nucleobazơ bao gồm trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 1164, 13, 76, 81, 1095, 1326, 1730, và 1925. Theo các phương án nhất định, hợp chất bao gồm oligonucleotit được cải biến có trình tự nucleobazơ gồm trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 1164, 13, 76, 81, 1095, 1326, 1730, và 1925. Theo các phương án nhất định, hợp chất này là ION # 793406, 904763, 905469, 905505, 905634, 905665, 972190, và 972163. Theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, hợp chất này có thể là sợi đơn hoặc sợi kép. Theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, hợp chất này có thể là hợp chất đối nghĩa hoặc hợp chất dạng oligome. Theo các phương án nhất định, hợp chất này được dùng cho đối tượng ngoài đường tiêu hóa. Theo các phương án nhất định, việc sử dụng hợp chất này cải thiện, giữ gìn, hoặc ngăn ngừa chứng phù, chứng protein niệu, albumin niệu, suy giảm GFR, các mức lipit cao, các mức cholesterol cao, hội chứng thận hư, áp lực máu cao hoặc huyết áp cao, thương tổn thận, thương tổn cầu thận, và suy thận.

Theo các phương án nhất định, phương pháp điều trị, ngăn ngừa, hoặc cải thiện chứng phù, chứng protein niệu, albumin niệu, suy giảm GFR, các mức lipit cao, các mức

cholesterol cao, hội chứng thận hư, áp lực máu cao hoặc huyết áp cao, thương tổn thận, thương tổn cầu thận, và suy thận bao gồm bước sử dụng cho đối tượng hợp chất chứa chất ức chế đặc hiệu APOL1, nhờ đó điều trị, ngăn ngừa, hoặc cải thiện chứng phù, chứng protein niệu, albumin niệu, suy giảm GFR, các mức lipit cao, các mức cholesterol cao, hội chứng thận hư, áp lực máu cao hoặc huyết áp cao, thương tổn thận, thương tổn cầu thận, và suy thận. Theo các phương án nhất định, hợp chất này chứa hợp chất đối nghĩa hướng đích đến APOL1. Theo các phương án nhất định, hợp chất này chứa oligonucleotit hướng đích đến APOL1. Theo các phương án nhất định, hợp chất bao gồm oligonucleotit được cải biến có chiều dài từ 16 đến 30 nucleosit được liên kết và có trình tự nucleobazơ bao gồm ít nhất 8 nucleobazơ liền kề của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nucleobazơ của các SEQ ID NO: 13-1941. Theo các phương án nhất định, hợp chất bao gồm oligonucleotit được cải biến có chiều dài từ 16 đến 30 nucleosit được liên kết và có trình tự nucleobazơ bao gồm trình tự nucleobazơ của trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 13-1941. Theo các phương án nhất định, hợp chất này bao gồm oligonucleotit đã được cải biến gồm trình tự nucleobazơ bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 13-1941. Theo các phương án nhất định, hợp chất bao gồm oligonucleotit được cải biến có chiều dài từ 16 đến 30 nucleosit được liên kết có trình tự nucleobazơ bao gồm trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 1164, 13, 76, 81, 1095, 1326, 1730, và 1925. Theo các phương án nhất định, hợp chất bao gồm oligonucleotit được cải biến có trình tự nucleobazơ gồm trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 1164, 13, 76, 81, 1095, 1326, 1730, và 1925. Theo các phương án nhất định, hợp chất này là ION # 793406, 904763, 905469, 905505, 905634, 905665, 972190, và 972163. Theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, hợp chất này có thể là sợi đơn hoặc sợi kép. Theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, hợp chất này có thể là hợp chất đối nghĩa hoặc hợp chất dạng oligome. Theo các phương án nhất định, hợp chất này được dùng cho đối tượng ngoài đường tiêu hóa. Theo các phương án nhất định, việc dùng hợp chất làm cải thiện, giữ gìn, hoặc ngăn ngừa chứng phù, chứng protein niệu, albumin niệu, suy giảm GFR, các mức lipit cao, các mức cholesterol cao, hội chứng thận hư, áp lực máu cao hoặc huyết áp cao, thương tổn thận, thương tổn cầu thận, và suy thận. Theo các phương án nhất định, đối tượng này được xác định là mắc hoặc có nguy cơ mắc bệnh liên quan đến APOL1.

Theo các phương án nhất định, phương pháp ức chế sự biểu hiện của APOL1 ở đối tượng mắc, hoặc có nguy cơ mắc, bệnh liên quan đến APOL1 bao gồm bước sử dụng cho đối tượng hợp chất chứa chất ức chế đặc hiệu APOL1, nhờ đó ức chế sự biểu hiện của APOL1 ở đối tượng. Theo các phương án nhất định, việc sử dụng hợp chất này ức chế sự biểu hiện của APOL1 ở thận. Theo các phương án nhất định, bệnh này là bệnh thận liên quan đến APOL1. Theo các phương án nhất định, bệnh thận liên quan đến APOL1 là một trong số bệnh xơ cứng cầu thận đoạn khu trú (FSGS), bệnh suy thận, CKD, bệnh thận có đặc tính tăng huyết áp, bệnh thận liên quan đến HIV, bệnh thận hồng cầu lưỡi liềm, bệnh xơ cứng động mạch, viêm thận lupus, ESKD, và các dạng khác của bệnh protein niệu liên quan đến APOL1.. Theo các phương án nhất định, đối tượng này mắc, hoặc có nguy cơ mắc chứng phù, chứng protein niệu, albumin niệu, suy giảm GFR, các mức lipit cao, các mức cholesterol cao, hội chứng thận hư, áp lực máu cao hoặc huyết áp cao, thương tổn thận, thương tổn cầu thận, hoặc suy thận, hoặc tổ hợp của các triệu chứng này. Theo các phương án nhất định, hợp chất này chứa hợp chất đối nghĩa hướng đích đến APOL1. Theo các phương án nhất định, hợp chất này chứa oligonucleotit hướng đích đến APOL1. Theo các phương án nhất định, hợp chất này chứa oligonucleotit hướng đích đến APOL1. Theo các phương án nhất định, hợp chất bao gồm oligonucleotit được cải biến có chiều dài từ 16 đến 30 nucleosit được liên kết và có trình tự nucleobazơ bao gồm ít nhất 8 nucleobazơ liền kề của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nucleobazơ của các SEQ ID NO: 13-1941. Theo các phương án nhất định, hợp chất bao gồm oligonucleotit được cải biến có chiều dài từ 16 đến 30 nucleosit được liên kết và có trình tự nucleobazơ bao gồm trình tự nucleobazơ của trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 13-1941. Theo các phương án nhất định, hợp chất này bao gồm oligonucleotit đã được cải biến gồm trình tự nucleobazơ bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 13-1941. Theo các phương án nhất định, hợp chất bao gồm oligonucleotit được cải biến có chiều dài từ 16 đến 30 nucleosit được liên kết có trình tự nucleobazơ bao gồm trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 1164, 13, 76, 81, 1095, 1326, 1730, và 1925. Theo các phương án nhất định, hợp chất bao gồm oligonucleotit được cải biến có trình tự nucleobazơ gồm trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 1164, 13, 76, 81, 1095, 1326, 1730, và 1925. Theo các phương án nhất định, hợp chất này là ION # 793406, 904763, 905469, 905505, 905634, 905665, 972190, và 972163. Theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, hợp chất này có thể là sợi đơn hoặc sợi kép. Theo phương án bất

kỳ trong số các phương án nêu trên, hợp chất này có thể là hợp chất đối nghĩa hoặc hợp chất dạng oligome. Theo các phương án nhất định, hợp chất này được dùng cho đối tượng ngoài đường tiêu hóa. Theo các phương án nhất định, việc dùng hợp chất làm cải thiện, giữ gìn, hoặc ngăn ngừa chứng phù, chứng protein niệu, albumin niệu, suy giảm GFR, các mức lipit cao, các mức cholesterol cao, hội chứng thận hư, áp lực máu cao hoặc huyết áp cao, thương tổn thận, thương tổn cầu thận, và suy thận.

Theo các phương án nhất định, phương pháp ức chế sự biểu hiện của APOL1 ở tế bào bao gồm bước cho tế bào tiếp xúc với hợp chất chứa chất ức chế đặc hiệu APOL1, nhờ đó ức chế sự biểu hiện của APOL1 ở tế bào. Theo các phương án nhất định, tế bào này là cầu thận. Theo các phương án nhất định, tế bào này là trong thận. Theo các phương án nhất định, tế bào này là trong thận của đối tượng mắc, hoặc có nguy cơ mắc bệnh thận liên quan đến APOL1. Theo các phương án nhất định, bệnh thận liên quan đến APOL1 là một trong số bệnh xơ cứng cầu thận đoạn khu trú (FSGS), bệnh suy thận, CKD, bệnh thận có đặc tính tăng huyết áp, bệnh thận liên quan đến HIV, bệnh thận hồng cầu lưỡi liềm, bệnh xơ cứng động mạch, viêm thận lupus, ESKD, và các dạng khác của bệnh protein niệu liên quan đến APOL1. Theo các phương án nhất định, hợp chất này chứa hợp chất đối nghĩa hướng đích đến APOL1. Theo các phương án nhất định, hợp chất này chứa oligonucleotit hướng đích đến APOL1. Theo các phương án nhất định, hợp chất bao gồm oligonucleotit được cải biến có chiều dài từ 16 đến 30 nucleosit được liên kết và có trình tự nucleobazơ bao gồm ít nhất 8 nucleobazơ liền kề của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nucleobazơ của các SEQ ID NO: 13-1941. Theo các phương án nhất định, hợp chất bao gồm oligonucleotit được cải biến có chiều dài từ 16 đến 30 nucleosit được liên kết và có trình tự nucleobazơ bao gồm trình tự nucleobazơ của trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 13-1941. Theo các phương án nhất định, hợp chất này bao gồm oligonucleotit đã được cải biến gồm trình tự nucleobazơ bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 13-1941. Theo các phương án nhất định, hợp chất bao gồm oligonucleotit được cải biến có chiều dài từ 16 đến 30 nucleosit được liên kết có trình tự nucleobazơ bao gồm trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 1164, 13, 76, 81, 1095, 1326, 1730, và 1925. Theo các phương án nhất định, hợp chất bao gồm oligonucleotit được cải biến có trình tự nucleobazơ gồm trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 1164, 13, 76, 81, 1095, 1326, 1730, và 1925. Theo các phương án nhất định, hợp chất này là ION # 793406, 904763, 905469, 905505, 905634, 905665, 972190, và 972163. Theo phương án bất kỳ

trong số các phương án nêu trên, hợp chất này có thể là sợi đơn hoặc sợi kép. Theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, hợp chất này 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 chứng phù, chứng protein niệu, albumin niệu, suy giảm GFR, các mức lipit cao, các mức cholesterol cao, hội chứng thận hư, áp lực máu cao hoặc huyết áp cao, thương tổn thận, thương tổn cầu thận, hoặc suy thận trong thận của đối tượng mắc, hoặc có nguy cơ mắc, bệnh liên quan đến APOL1 bao gồm bước sử dụng cho đối tượng hợp chất chứa chất ức chế đặc hiệu APOL1, nhờ đó làm giảm hoặc ức chế chứng phù, chứng protein niệu, suy giảm GFR, các mức lipit cao, các mức cholesterol cao, hội chứng thận hư, áp lực máu cao hoặc huyết áp cao, thương tổn thận, thương tổn cầu thận, hoặc suy thận ở đối tượng. Theo các phương án nhất định, đối tượng này mắc, hoặc có nguy cơ mắc, bệnh thận liên quan đến APOL1. Theo các phương án nhất định, bệnh thận liên quan đến APOL1 là một trong số bệnh xơ cứng cầu thận đoạn khu trú (FSGS), bệnh suy thận, CKD, bệnh thận có đặc tính tăng huyết áp, bệnh thận liên quan đến HIV, bệnh thận hồng cầu lưỡi liềm, bệnh xơ cứng động mạch, viêm thận lupus, ESKD, và các dạng khác của bệnh protein niệu liên quan đến APOL1. Theo các phương án nhất định, hợp chất này chứa hợp chất đối nghĩa hướng đích đến APOL1. Theo các phương án nhất định, hợp chất này chứa oligonucleotit hướng đích đến APOL1. Theo các phương án nhất định, hợp chất này chứa hợp chất đối nghĩa hướng đích đến APOL1. Theo các phương án nhất định, hợp chất này chứa oligonucleotit hướng đích đến APOL1. Theo các phương án nhất định, hợp chất bao gồm oligonucleotit được cải biến có chiều dài từ 16 đến 30 nucleosit được liên kết và có trình tự nucleobazơ bao gồm ít nhất 8 nucleobazơ liền kề của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nucleobazơ của các SEQ ID NO: 13-1941. Theo các phương án nhất định, hợp chất bao gồm oligonucleotit được cải biến có chiều dài từ 16 đến 30 nucleosit được liên kết và có trình tự nucleobazơ bao gồm trình tự nucleobazơ của trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 13-1941. Theo các phương án nhất định, hợp chất này bao gồm oligonucleotit đã được cải biến gồm trình tự nucleobazơ bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 13-1941. Theo các phương án nhất định, hợp chất bao gồm oligonucleotit được cải biến có chiều dài từ 16 đến 30 nucleosit được liên kết có trình tự nucleobazơ bao gồm trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 1164, 13, 76, 81, 1095, 1326, 1730, và 1925. Theo các phương án nhất định, hợp chất bao gồm oligonucleotit được cải biến có

trình tự nucleobazơ gồm trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 1164, 13, 76, 81, 1095, 1326, 1730, và 1925. Theo các phương án nhất định, hợp chất này là ION # 793406, 904763, 905469, 905505, 905634, 905665, 972190, và 972163. Theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, hợp chất này có thể là sợi đơn hoặc sợi kép. Theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, hợp chất này có thể là hợp chất đối nghĩa hoặc hợp chất oligome. Theo các phương án nhất định, hợp chất này được dùng cho đối tượng ngoài đường tiêu hóa. Theo các phương án nhất định, đối tượng này được xác định là mắc hoặc có nguy cơ mắc bệnh liên quan đến APOL1.

Các phương án nhất định được đưa ra đối với hợp chất chứa chất ức chế đặc hiệu APOL1 để sử dụng trong việc điều trị bệnh liên quan đến APOL1. Theo các phương án nhất định, bệnh này là bệnh xơ cứng cầu thận đoạn khu trú (FSGS), bệnh suy thận, CKD, bệnh thận có đặc tính tăng huyết áp, bệnh thận liên quan đến HIV, bệnh thận hồng cầu lưỡi liềm, bệnh xơ cứng động mạch, viêm thận lupus, ESKD, hoặc các dạng khác của bệnh protein niệu liên quan đến APOL1. Theo các phương án nhất định, hợp chất này chứa hợp chất đối nghĩa hướng đích đến APOL1. Theo các phương án nhất định, hợp chất này chứa oligonucleotit hướng đích đến APOL1. Theo các phương án nhất định, hợp chất bao gồm oligonucleotit được cải biến có chiều dài từ 16 đến 30 nucleosit được liên kết và có trình tự nucleobazơ bao gồm ít nhất 8 nucleobazơ liền kề của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nucleobazơ của các SEQ ID NO: 13-1941. Theo các phương án nhất định, hợp chất bao gồm oligonucleotit được cải biến có chiều dài từ 16 đến 30 nucleosit được liên kết và có trình tự nucleobazơ bao gồm trình tự nucleobazơ của trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 13-1941. Theo các phương án nhất định, hợp chất này bao gồm oligonucleotit đã được cải biến gồm trình tự nucleobazơ bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 13-1941. Theo các phương án nhất định, hợp chất bao gồm oligonucleotit được cải biến có chiều dài từ 16 đến 30 nucleosit được liên kết có trình tự nucleobazơ bao gồm trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 1164, 13, 76, 81, 1095, 1326, 1730, và 1925. Theo các phương án nhất định, hợp chất bao gồm oligonucleotit được cải biến có trình tự nucleobazơ gồm trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 1164, 13, 76, 81, 1095, 1326, 1730, và 1925. Theo các phương án nhất định, hợp chất này là ION # 793406, 904763, 905469, 905505, 905634, 905665, 972190, và 972163. Theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, hợp chất này có thể là sợi đơn hoặc sợi kép. Theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, hợp chất này có thể là hợp chất đối

nghĩa hoặc hợp chất dạng oligome. Theo các phương án nhất định, hợp chất này được sử dụng cho đối tượng ngoài đường tiêu hóa.

Các phương án nhất định đề xuất hợp chất chứa chất ức chế đặc hiệu APOL1 để sử dụng làm giảm hoặc ức chế chứng phù, chứng protein niệu, albumin niệu, suy giảm GFR, các mức lipit cao, các mức cholesterol cao, hội chứng thận hư, áp lực máu cao hoặc huyết áp cao, thương tổn thận, thương tổn cầu thận, hoặc suy thận ở đối tượng mắc hoặc có nguy cơ mắc bệnh thận liên quan đến APOL1. Theo các phương án nhất định, bệnh thận liên quan đến APOL1 là một trong số bệnh xơ cứng cầu thận đoạn khu trú (FSGS), bệnh suy thận, CKD, bệnh thận có đặc tính tăng huyết áp, bệnh thận liên quan đến HIV, bệnh thận hồng cầu lưỡi liềm, bệnh xơ cứng động mạch, viêm thận lupus, ESKD, và các dạng khác của bệnh protein niệu liên quan đến APOL1. Theo các phương án nhất định, hợp chất này chứa hợp chất đối nghĩa hướng đích đến APOL1. Theo các phương án nhất định, hợp chất này chứa oligonucleotit hướng đích đến APOL1. Theo các phương án nhất định, hợp chất bao gồm oligonucleotit được cải biến có chiều dài từ 16 đến 30 nucleosit được liên kết và có trình tự nucleobazơ bao gồm ít nhất 8 nucleobazơ liền kề của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nucleobazơ của các SEQ ID NO: 13-1941. Theo các phương án nhất định, hợp chất bao gồm oligonucleotit được cải biến có chiều dài từ 16 đến 30 nucleosit được liên kết và có trình tự nucleobazơ bao gồm trình tự nucleobazơ của trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 13-1941. Theo các phương án nhất định, hợp chất này bao gồm oligonucleotit đã được cải biến gồm trình tự nucleobazơ bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 13-1941. Theo các phương án nhất định, hợp chất bao gồm oligonucleotit được cải biến có chiều dài từ 16 đến 30 nucleosit được liên kết có trình tự nucleobazơ bao gồm trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 1164, 13, 76, 81, 1095, 1326, 1730, và 1925. Theo các phương án nhất định, hợp chất bao gồm oligonucleotit được cải biến có trình tự nucleobazơ gồm trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 1164, 13, 76, 81, 1095, 1326, 1730, và 1925. Theo các phương án nhất định, hợp chất này là ION # 793406, 904763, 905469, 905505, 905634, 905665, 972190, và 972163. Theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, hợp chất này có thể là sợi đơn hoặc sợi kép. Theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, hợp chất này có thể là hợp chất đối nghĩa hoặc hợp chất dạng oligome.

Các phương án nhất định được đưa ra đối với việc sử dụng hợp chất chứa chất ức chế đặc hiệu APOL1 để sản xuất hoặc điều chế thuốc để điều trị bệnh liên quan đến APOL1. Các phương án nhất định đề cập đến việc sử dụng hợp chất chứa chất ức chế đặc hiệu APOL1 để bào chế thuốc để điều trị bệnh liên quan đến APOL1. Theo các phương án nhất định, bệnh này là bệnh thận liên quan đến APOL1. Theo các phương án nhất định, bệnh này là một trong số bệnh xơ cứng cầu thận đoạn khu trú (FSGS), bệnh suy thận, CKD, bệnh thận có đặc tính tăng huyết áp, bệnh thận liên quan đến HIV, bệnh thận hồng cầu lưỡi liềm, bệnh xơ cứng động mạch, viêm thận lupus, ESKD, và các dạng khác của bệnh protein niệu liên quan đến APOL1. Theo các phương án nhất định, hợp chất này chứa hợp chất đối nghĩa hướng đích đến APOL1. Theo các phương án nhất định, hợp chất này chứa oligonucleotit hướng đích đến APOL1. Theo các phương án nhất định, hợp chất này chứa hợp chất đối nghĩa hướng đích đến APOL1. Theo các phương án nhất định, hợp chất này chứa oligonucleotit hướng đích đến APOL1. Theo các phương án nhất định, hợp chất bao gồm oligonucleotit được cải biến có chiều dài từ 16 đến 30 nucleosit được liên kết và có trình tự nucleobazơ bao gồm ít nhất 8 nucleobazơ liền kề của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nucleobazơ của các SEQ ID NO: 13-1941. Theo các phương án nhất định, hợp chất bao gồm oligonucleotit được cải biến có chiều dài từ 16 đến 30 nucleosit được liên kết và có trình tự nucleobazơ bao gồm trình tự nucleobazơ của trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 13-1941. Theo các phương án nhất định, hợp chất này bao gồm oligonucleotit đã được cải biến gồm trình tự nucleobazơ bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 13-1941. Theo các phương án nhất định, hợp chất bao gồm oligonucleotit được cải biến có chiều dài từ 16 đến 30 nucleosit được liên kết có trình tự nucleobazơ bao gồm trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 1164, 13, 76, 81, 1095, 1326, 1730, và 1925. Theo các phương án nhất định, hợp chất bao gồm oligonucleotit được cải biến có trình tự nucleobazơ gồm trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 1164, 13, 76, 81, 1095, 1326, 1730, và 1925. Theo các phương án nhất định, hợp chất này là ION # 793406, 904763, 905469, 905505, 905634, 905665, 972190, và 972163. Theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, hợp chất này có thể là sợi đơn hoặc sợi kép. Theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, hợp chất này có thể là hợp chất đối nghĩa hoặc hợp chất dạng oligome.

Các phương án nhất định đề cập đến việc sử dụng hợp chất chứa chất ức chế đặc hiệu APOL1 để sản xuất hoặc bào chế thuốc để làm giảm hoặc ức chế chứng phù, chứng

protein niệu, albumin niệu, suy giảm GFR, các mức lipit cao, các mức cholesterol cao, hội chứng thận hư, áp lực máu cao hoặc huyết áp cao, thương tổn thận, thương tổn cầu thận, hoặc suy thận ở đối tượng mắc hoặc có nguy cơ mắc bệnh thận liên quan đến APOL1 liên quan đến APOL1. Theo các phương án nhất định, bệnh thận liên quan đến APOL1 là một trong số bệnh xơ cứng cầu thận đoạn khu trú (FSGS), bệnh suy thận, CKD, bệnh thận có đặc tính tăng huyết áp, bệnh thận liên quan đến HIV, bệnh thận hồng cầu lưỡi liềm, bệnh xơ cứng động mạch, viêm thận lupus, ESKD, và các dạng khác của bệnh protein niệu liên quan đến APOL1. Các phương án nhất định đề cập đến việc sử dụng hợp chất chứa chất ức chế đặc hiệu APOL1 để bào chế thuốc để điều trị bệnh liên quan đến APOL1. Theo các phương án nhất định, bệnh này là một trong số bệnh xơ cứng cầu thận đoạn khu trú (FSGS), bệnh suy thận, CKD, bệnh thận có đặc tính tăng huyết áp, bệnh thận liên quan đến HIV, bệnh thận hồng cầu lưỡi liềm, bệnh xơ cứng động mạch, viêm thận lupus, ESKD, và các dạng khác của bệnh protein niệu liên quan đến APOL1. Theo các phương án nhất định, hợp chất này chứa hợp chất đối nghĩa hướng đích đến APOL1. Theo các phương án nhất định, hợp chất này chứa oligonucleotit hướng đích đến APOL1. Theo các phương án nhất định, hợp chất bao gồm oligonucleotit được cải biến có chiều dài từ 16 đến 30 nucleosit được liên kết và có trình tự nucleobazơ bao gồm ít nhất 8 nucleobazơ liền kề của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nucleobazơ của các SEQ ID NO: 13-1941. Theo các phương án nhất định, hợp chất bao gồm oligonucleotit được cải biến có chiều dài từ 16 đến 30 nucleosit được liên kết và có trình tự nucleobazơ bao gồm trình tự nucleobazơ của trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 13-1941. Theo các phương án nhất định, hợp chất này bao gồm oligonucleotit đã được cải biến gồm trình tự nucleobazơ bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 13-1941. Theo các phương án nhất định, hợp chất bao gồm oligonucleotit được cải biến có chiều dài từ 16 đến 30 nucleosit được liên kết có trình tự nucleobazơ bao gồm trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 1164, 13, 76, 81, 1095, 1326, 1730, và 1925. Theo các phương án nhất định, hợp chất bao gồm oligonucleotit được cải biến có trình tự nucleobazơ gồm trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 1164, 13, 76, 81, 1095, 1326, 1730, và 1925. Theo các phương án nhất định, hợp chất này là ION # 793406, 904763, 905469, 905505, 905634, 905665, 972190, và 972163. Theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, hợp chất này có thể là sợi đơn hoặc sợi kép. Theo phương án bất

kỳ trong số các phương án nêu trên, hợp chất này có thể là hợp chất đối nghĩa hoặc hợp chất dạng oligome.

Theo phương án hoặc sử dụng bất kỳ trong số các phương pháp hoặc sử dụng nêu trên, hợp chất này có thể được hướng đích đến APOL1. Theo các phương án nhất định, hợp chất này chứa hoặc 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 16 nucleosit được liên kết. Theo các phương án nhất định, oligonucleotit đã được cải biến bổ sung ít nhất 80%, 85%, 90%, 95% hoặc 100% với trình tự nucleobazơ bất kỳ được chỉ ra trong các SEQ ID NO: 1-9. Theo các phương án nhất định, oligonucleotit đã được cải biến chứa ít nhất một liên kết liên nucleosit đã được cải biến, ít nhất một đường cải biến và/hoặc ít nhất một nucleobazơ đã được cải biến. Theo các phương án nhất định, liên kết liên nucleosit đã được cải biến là liên kết liên nucleosit phosphorothioat, đường cải biến là đường hai vòng hoặc 2'-O-metoxyetyl, và nucleobazơ đã được cải biến là 5-metylxytosin. Theo các phương án nhất định, oligonucleotit đã được cải biến chứa đoạn quãng cách gồm các deoxynucleosit được liên kết; đoạn cánh 5' gồm các nucleosit được liên kết; và đoạn cánh 3' gồm các nucleosit được liên kết, trong đó đoạn quãng cách 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 được cải biến có chiều dài từ 12 đến 30, 15 đến 30, 15 đến 25, 15 đến 24, 16 đến 24, 17 đến 24, 18 đến 24, 19 đến 24, 20 đến 24, 19 đến 22, 20 đến 22, 16 đến 20, hoặc 17 hoặc 20 nucleosit được liên kết. Theo các phương án nhất định, oligonucleotit được cải biến bổ sung ít nhất 80%, 85%, 90%, 95% hoặc 100% với trình tự bất kỳ trong số các trình tự nucleobazơ được trích dẫn trong các SEQ ID NO: 1-9. Theo các phương án nhất định, oligonucleotit đã cải biến chứa ít nhất một liên kết liên nucleosit đã được cải biến, ít nhất một đường cải biến và/hoặc ít nhất một nucleobazơ đã được cải biến. Theo các phương án nhất định, liên kết liên nucleosit đã được cải biến là liên kết liên nucleosit phosphorothioat, đường cải biến là đường hai vòng hoặc 2'-O-metoxyetyl, và nucleobazơ đã được cải biến là 5-metylxytosin. Theo các phương án nhất định, oligonucleotit đã được cải biến chứa đoạn quãng cách gồm 2'-deoxynucleosit được liên

kết; đoạn cánh 5' gồm các nucleosit được liên kết; và đoạn cánh 3' gồm các nucleosit được liên kết, trong đó đoạn quãng cách 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 gồm oligonucleotit đã được cải biến có chiều dài từ 16 đến 30 nucleosit được liên kết và có trình tự nucleobazơ chứa trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 13-1941, trong đó oligonucleotit đã được cải biến chứa:

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

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

đoạn cánh 3' gồm các nucleosit được liên kết;

trong đó đoạn quãng cách nằm 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 sử dụng bất kỳ trong số các phương pháp hoặc sử dụng nêu trên, hợp chất này chứa hoặc gồm oligonucleotit được cải biến có chiều dài 16-30 nucleobazơ được liên kết có trình tự nucleobazơ bao gồm trình tự được trích dẫn trong trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 13, 1095, 1730, 76, 1326, và 81, trong đó oligonucleotit được cải biến này bao gồm

đoạn quãng cách gồm mười deoxynucleosit được liên kết;

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

đoạn cánh 3' gồm ba nucleosit được liên kết;

trong đó đoạn quãng cách nằm giữa đoạn cánh 5’ và đoạn cánh 3’, trong đó các đoạn cánh 5' và 3' bao gồm nucleosit cEt e; trong đó mỗi liên kết liên nucleosit là liên kết phosphorothioat; và trong đó mỗi xytosin là 5-metylxytosin. Theo các phương án nhất định, oligonucleotit đã được cải biến có chiều dài 16-30 nucleosit được liên kết.

Theo phương pháp hoặc việc sử dụng bất kỳ nêu trên, hợp chất bao gồm hoặc gồm oligonucleotit đã được cải biến có chiều dài từ 16 đến 30 nucleobazơ được liên kết có trình tự nucleobazơ bao gồm hoặc gồm trình tự được chỉ ra trong trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 1164 và 1925, trong đó oligonucleotit được cải biến này bao gồm:

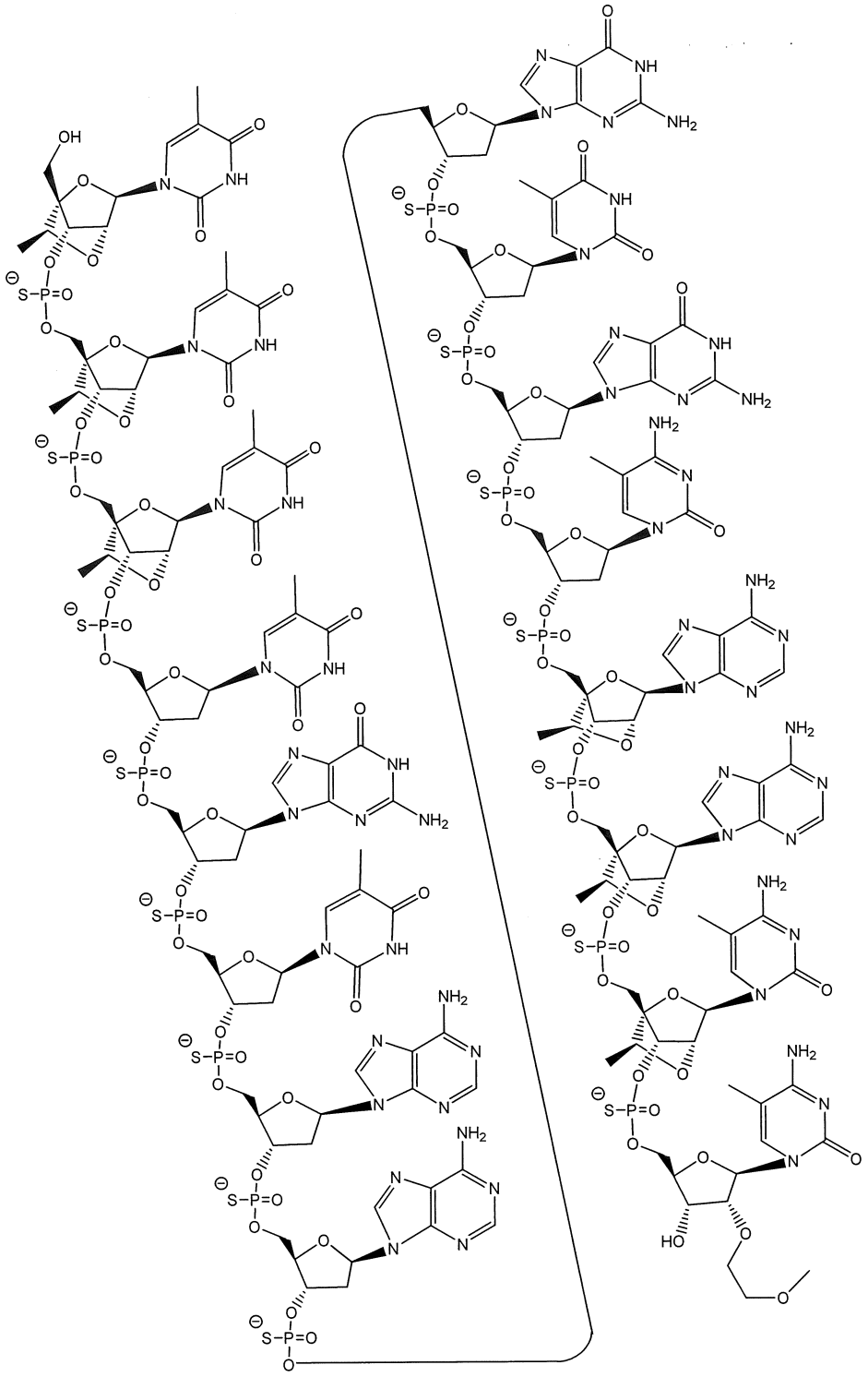
đoạn quãng cách gồm chín deoxynucleosit được liên kết;

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

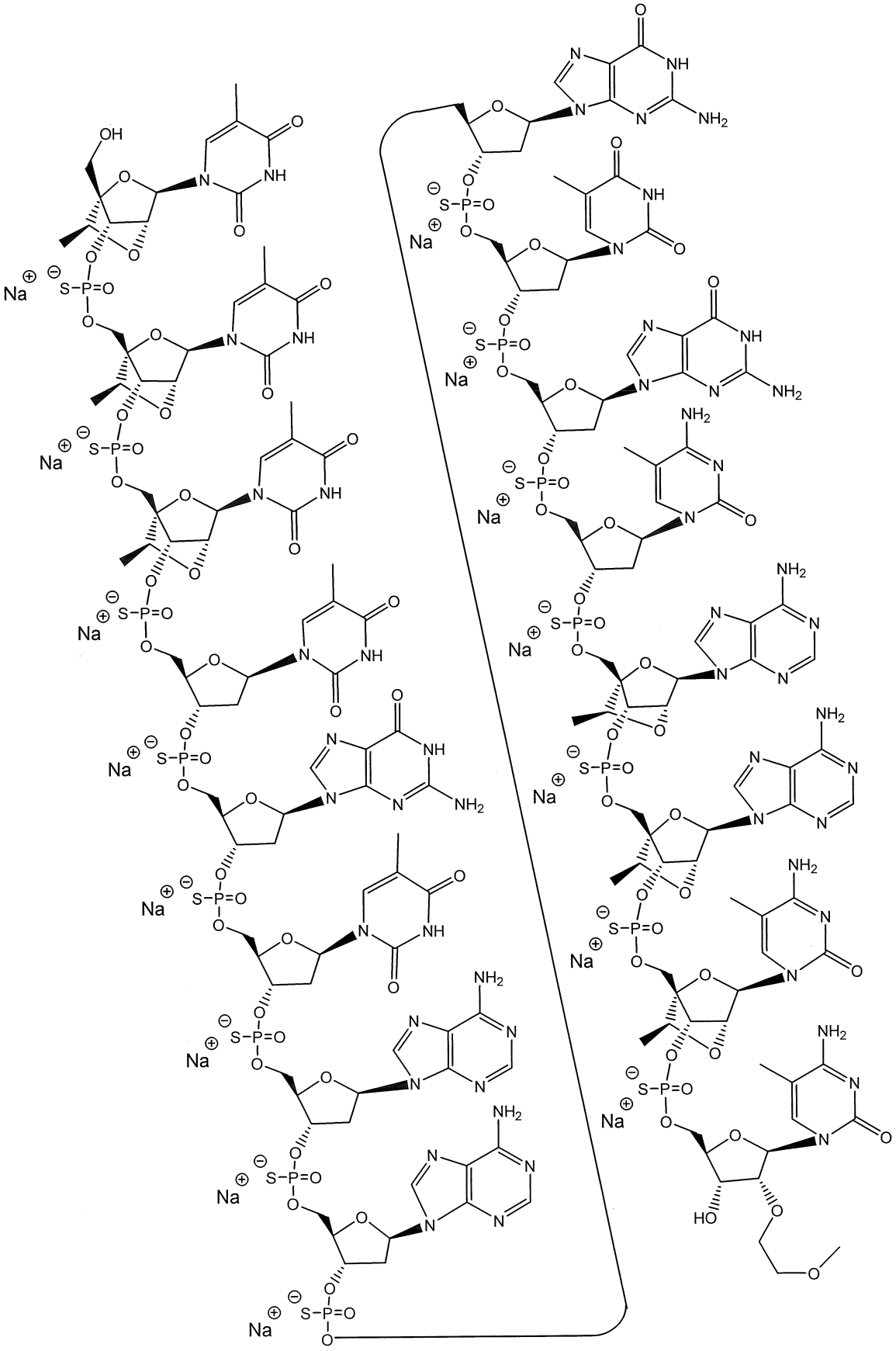
đoạn cánh 3' gồm bốn nucleosit được liên kết;

trong đó đoạn quãng cách nằm giữa đoạn cánh 5’ và đoạn cánh 3’; trong đó đoạn cánh 5’ này bao gồm các nucleosit cEt; trong đó đoạn cánh 3’ bao gồm nucleosit cEt, nucleosit cEt, nucleosit cEt, và nucleosit 2'-O-methoxyetyl theo hướng từ 5' đến 3'; trong đó mỗi liên kết liên nucleosit là liên kết phosphorothioat; và trong đó mỗi xytosin là 5-metylxytosin. Theo các phương án nhất định, oligonucleotit đã được cải biến có chiều dài 16-30 nucleosit được liên kết. Theo các phương án nhất định, oligonucleotit được cải biến có chiều dài 16 nucleosit được liên kết.

Theo phương pháp hoặc việc sử dụng bất kỳ nêu trên, hợp chất bao gồm hoặc gồm ION 972190 hoặc muối của chúng, có cấu trúc hóa học sau đây:



Theo phương pháp hoặc việc sử dụng bất kỳ nêu trên, hợp chất gồm hoặc gồm muối natri của ION 972190, có cấu trúc hóa học sau đây:



Theo phương pháp hoặc việc sử dụng bất kỳ nêu trên, hợp chất có thể được dùng ngoài đường tiêu hóa. Ví dụ, theo các phương án nhất định hợp chất có thể được dùng thông qua tiêm hoặc truyền. Dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm dùng dưới da, dùng trong tĩnh mạch, dùng trong cơ, dùng trong động mạch, dùng trong màng bụng, hoặc dùng trong sọ, ví dụ dùng nội tủy mạc hoặc trong 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 gồm hợp chất dạng oligome. Theo các phương án nhất định, hợp chất dạng oligome chứa oligonucleotit đã được cải biến. Theo các phương án nhất định, oligonucleotit đã 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 gồm oligonucleotit đã được cải biến. Theo các phương án nhất định, oligonucleotit đã 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 sợi đơn. Hợp chất sợi đơn hoặc hợp chất đối nghĩa chứa hoặc gồm hợp chất dạng oligome. Theo các phương án nhất định, hợp chất dạng oligome này chứa hoặc gồm oligonucleotit và tùy ý nhóm liên 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 sợi đơn hoặc hợp chất dạng oligome chứa trình tự nucleobazơ tự bổ sung.

Theo các phương án nhất định, hợp chất là sợi kép. Hợp chất sợi kép này chứa oligonucleotit đã được cải biến thứ nhất có vùng bổ sung với axit nucleic đích và oligonucleotit đã được cải biến thứ hai có vùng bổ sung với oligonucleotit đã được cải biến thứ nhất. Theo các phương án nhất định, oligonucleotit đã được cải biến là oligonucleotit ARN. Theo các phương án này, nucleobazơ tymin trong oligonucleotit đã được cải biến được thay thế bằng nucleobazơ uraxin. Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa nhóm liên hợp. Theo các phương án nhất định, một trong số các oligonucleotit

đã được cải biến được liên hợp. Theo các phương án nhất định, cả hai oligonucleotit đã được cải biến được liên hợp. Theo các phương án nhất định, oligonucleotit đã được cải biến thứ nhất được liên hợp. Theo các phương án nhất định, oligonucleotit đã được cải biến thứ hai được liên hợp. Theo các phương án nhất định, oligonucleotit đã được cải biến thứ nhất có chiều dài 12-30 nucleosit được liên kết và oligonucleotit đã được cải biến thứ hai có chiều dài 12-30 nucleosit được liên kết. Theo các phương án nhất định, một trong số các oligonucleotit đã được cải biến có trình tự nucleobazơ chứa ít nhất 8 nucleobazơ liền kề của trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 13-1941.

Theo các phương án nhất định, hợp chất đối nghĩa là sợi kép. Hợp chất đối nghĩa sợi 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 sợi kép này thường chứa hoặc gồm oligonucleotit đã được cải biến và tùy ý nhóm liên hợp. Oligonucleotit của hợp chất dạng oligome thứ hai của hợp chất đối nghĩa sợi 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 sợi kép có thể chứa nhóm liên hợp. Hợp chất dạng oligome của hợp chất đối nghĩa sợi kép có thể bao gồm nucleosit nhô ra không bổ sung.

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

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

Theo các phương án nhất định, hợp chất được mô tả ở đây bao gồm oligonucleotit có chiều dài 10 đến 30 tiểu đơn vị được liên kết. Theo các phương án nhất định, hợp chất được mô tả ở đây bao gồm oligonucleotit có chiều dài 12 đến 30 tiểu đơn vị được liên kết. Theo các phương án nhất định, hợp chất được mô tả ở đây bao gồm 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 ở đây bao gồm 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 ở đây bao gồm 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 ở đây bao gồm 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 ở đây bao gồm 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 ở đây bao gồm oligonucleotit có chiều dài 14 tiểu đơn vị được liên kết. Theo các phương án nhất định, hợp chất được mô tả ở đây bao gồm oligonucleotit có chiều dài 16 tiểu đơn vị được liên kết. Theo các phương án nhất định, hợp chất được mô tả ở đây bao gồm 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 ở đây bao gồm oligonucleotit có chiều dài 19 tiểu đơn vị được liên kết. Theo các phương án nhất định, hợp chất được mô tả ở đây bao gồm oligonucleotit có chiều dài 20 tiểu đơn vị được liên kết. Theo các phương án khác,

hợp chất được mô tả ở đây bao gồm oligonucleotit 8 đến 80, 12 đến 50, 13 đến 30, 13 đến 50, 14 đến 30, 14 đến 50, 15 đến 30, 15 đến 50, 16 đến 30, 16 đến 50, 17 đến 30, 17 đến 50, 18 đến 22, 18 đến 24, 18 đến 30, 18 đến 50, 19 đến 22, 19 đến 30, 19 đến 50, hoặc 20 đến 30 tiểu đơn vị được liên kết. Theo các phương án nhất định này, hợp chất được mô tả ở đây bao gồm 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 được xác định bởi bất kỳ hai trong số các giá trị trên đây. 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, như nhóm liên 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 liên hợp chứa nucleosit (*tức là* nucleosit mà nối nhóm liên hợp với oligonucleotit), nucleosit của nhóm liên 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 đã được cắt ngắn hoặc được cắt cụt nhắm đích vào axit nucleic APOL1 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 đã 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 đã 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 đã được bổ sung có thể được phân tán trong toàn bộ hợp chất.

Có thể làm tăng hoặc giảm chiều dài của hợp chất, như oligonucleotit, và/hoặc đưa vào các bazơ bắt cặp nhầm mà không làm mất 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 môtip 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 sợi kép (còn được đề cập đến dưới dạng ARN can thiệp ngắn hoặc siARN) và hợp chất ARNi sợi đơn (hoặc ssARN). Hợp chất này hoạt động ít nhất 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 dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ siARN có nghĩa tương đương với các thuật ngữ khác dùng 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 sợi kép (dsARN), micro-ARN (miARN), ARN dạng cặp tóc ngắn (shARN), oligonucleotit can thiệp ngắn, axit nucleic can thiệp ngắn, oligonucleotit can thiệp ngắn đã 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 dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "ARNi" có nghĩa tương đương với các thuật ngữ khác dùng để mô tả sự can thiệp ARN đặc hiệu trình tự, như 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 nhắm đích vào APOL1 được mô tả trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, hợp chất có thể là sợi kép. Theo các phương án nhất định, hợp chất này chứa sợi thứ nhất bao gồm ít nhất phần gồm 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, hoặc 20 nucleobazơ liền kề của trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 13-1941 và sợi thứ hai. Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa sợi thứ nhất chứa trình tự nucleobazơ bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 13-1941 và sợi thứ hai. Theo các phương án nhất định, hợp chất này chứa các ribonucleotit trong đó sợi thứ nhất có uraxin (U) thay cho tymin (T) trong trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO 13-1941. Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa (i) sợi thứ nhất chứa trình tự nucleobazơ bổ sung với vị trí trên APOL1 mà trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 13-1941 được

nhắm đích vào, và (ii) sợi thứ hai. Theo các phương án nhất định, hợp chất này chứa một hoặc nhiều nucleotit được cải biến trong đó vị trí 2' trong đường chứa halogen (như nhóm flo; 2'-F) hoặc chứa nhóm alkoxy (như nhóm methoxy; 2'-OMe). Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa ít nhất một sự cải biến đường 2'-F và ít nhất một sự cải biến đường 2'-OMe. Theo các phương án nhất định, sự cải biến ít nhất một đường 2'-F và sự cải biến ít nhất một đường 2'-OMe được bố trí theo kiểu xen kẽ đối với ít nhất 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, hoặc 20 nucleobazơ liền kề dọc sợi 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 phosphodieste 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 một hoặc hai sợi 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, sợi thứ nhất của hợp chất là sợi giữ lại siARN và sợi thứ hai của hợp chất là sợi bị phân hủy siARN. Theo các phương án nhất định, sợi thứ hai của hợp chất bổ sung với sợi thứ nhất. Theo các phương án nhất định, mỗi sợi của hợp chất có chiều dài 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, hoặc 23 nucleosit được liên kết. Theo các phương án nhất định, sợi thứ nhất hoặc thứ hai của hợp chất có thể chứa nhóm liên 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 nhắm đích vào APOL1 được mô tả trong bản mô tả này. Theo các phương án nhất định, hợp chất là hợp chất sợi đơn. Theo các phương án nhất định, hợp chất này là hợp chất ARNi sợi đơn (ssARNi). Theo các phương án nhất định, hợp chất này chứa ít nhất phần có 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, hoặc 20 nucleobazơ liền kề của trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 13-1941. Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa trình tự nucleobazơ bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 13-1941. Theo các phương án nhất định, hợp chất này chứa các ribonucleotit trong đó uraxin (U) là thay cho tymin (T) trong trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 13-1941. Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa trình tự nucleobazơ bổ sung với vị trí trên APOL1 mà trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 13-1941 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 (như nhóm flo; 2'-F) hoặc chứa nhóm alkoxy (như nhóm metoxy; 2'-OMe). Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa ít nhất một sự cải biến đường 2'-F và ít nhất một sự cải biến đường 2'-OMe. Theo các phương án nhất định, sự cải biến ít nhất một đường 2'-F và sự cải biến ít nhất một đường 2'-OMe được bố trí theo kiểu xen kẽ đối với ít nhất 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, hoặc 20 nucleobazơ liền kề dọc sợi 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 phosphodieste có trong tự nhiên. Ví dụ về liên kết này bao gồm liên kết phosphoramit, phosphorothioat, và phosphorodithioat. 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 này chứa sợi có mũ, như được bộc lộ, ví dụ, bởi tài liệu WO 00/63364, được nộp ngày 19 tháng 4 năm 2000. Theo các phương án nhất định, hợp chất 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 liên hợp.

Các cơ chế nhất định

Theo các phương án nhất định, hợp chất được mô tả ở đây bao gồm hoặc gồm các 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 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 endonucleaza tế bào mà phân cắt sợi 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 quãng cách của gapmer 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 sợi kép (siARN) hoặc sợi 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 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/exon. Theo các phương án nhất định, vùng đích có ít nhất 50% ở trong intron.

Trình tự nucleotit mà mã hóa cho APOL1 bao gồm, mà không giới hạn ở, các trình tự sau đây: RefSEQ số NM_003661.3 (được kết hợp bằng cách viện dẫn, được bộc lộ ở đây là SEQ ID NO: 1), NT_011520.9 bị cắt cụt từ nucleotit 15986452 đến 16001905 (SEQ ID NO: 2), NM_001136541.1 (SEQ ID NO: 3), NM_001136540.1 (SEQ ID NO: 4), NM_145343.2 (SEQ ID NO: 5), DC339680.1 (SEQ ID NO: 6), AK309143.1 (SEQ ID NO: 7), NT_011520.13 bị cắt cụt từ nucleotit 17543446 đến 17543655 (SEQ ID NO: 8), hoặc NC_000022.11 bị cắt cụt từ nucleotit 36250001 đến 36271000 (SEQ ID NO: 9).

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 APOL1. Cơ chế chung nhất của sự lai hóa gồm liên kết hydro (ví dụ, liên kết hydro 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 được đề xuất trong sáng chế có thể lai hóa đặc hiệu với axit nucleic APOL1.

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: adenin (A) và tymin (T), adenin (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 nhầm 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 nhầm nucleobazơ nào.

Theo các phương án nhất định, hợp chất được mô tả ở đây bao gồm hoặc gồm các 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 APOL1 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 APOL1 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 nhầm hoặc cấu trúc dạng kẹp tóc).

Theo các phương án nhất định, các hợp chất được đề xuất ở đây, hoặc phần được chỉ định của chúng, là, ít nhất là, hoặc là 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 APOL1, vùng đích, đoạn đích, hoặc phần được chỉ định của chúng. Theo các phương án nhất định, hợp chất được đề xuất ở đây, 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 nằm giữa các khoảng giá trị này, với axit nucleic APOL1, 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 APOL1, hoặc vùng đích, hoặc đoạn đích hoặc trình tự đích của chúng. Như dùng trong bản mô tả này, "bổ sung hoàn toàn" nghĩa là 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 nhầm 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 nhầm 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 nhầm được định vị đặc hiệu ở trong oligonucleotit có môtip gapmer. Theo các phương án nhất định, sự bắt cặp nhầm là ở vị trí 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 từ đầu 5' của vùng quãng cách. Theo các phương án nhất định, sự bắt cặp nhầm là ở vị trí 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, hoặc 1 từ đầu 3' của vùng quãng cách. Theo các phương án nhất định, sự bắt cặp nhầm là ở vị trí 1, 2, 3, hoặc 4 từ đầu 5' của vùng cánh. Theo các phương án nhất định, sự bắt cặp nhầm là ở vị trí 4, 3, 2, hoặc 1 từ đầu 3' của vùng cánh. Theo các phương án nhất định, sự bắt cặp nhầm được định vị đặc hiệu ở trong oligonucleotit không có môtip gapmer. Theo các phương án nhất định, sự bắt cặp nhầm 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 này, sự bắt cặp nhầm 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 gapmer.

Theo các phương án nhất định, hợp chất được mô tả ở đây mà có chiều dài là, hoặc là lên đến 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, hoặc 20 nucleobazơ bao gồm không nhiều hơn 4, không nhiều hơn 3, không nhiều hơn 2, hoặc không nhiều hơn 1 (các) nucleobazơ không bổ sung so với axit nucleic đích, như axit nucleic APOL1, hoặc phần được chỉ định của chúng.

Theo các phương án nhất định, hợp chất được mô tả ở đây mà có chiều dài là, hoặc là lên đến 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, hoặc 30 nucleobazơ bao gồm 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 (các) nucleobazơ không

bổ sung so với axit nucleic đích, như axit nucleic APOL1, hoặc phần được chỉ định của chúng.

Theo các phương án nhất định, hợp chất được mô tả ở đây cũng bao gồm các nucleobazơ mà bổ sung với phần của axit nucleic đích. Như dùng trong bản mô tả này, "phần" dùng 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 dùng 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 phần 8 nucleobazơ của đoạn đích. Theo các phương án nhất định, hợp chất bổ sung với ít nhất phần 9 nucleobazơ của đoạn đích. Theo các phương án nhất định, hợp chất bổ sung với ít nhất phần 10 nucleobazơ của đoạn đích. Theo các phương án nhất định, hợp chất bổ sung với ít nhất phần 11 nucleobazơ của đoạn đích. Theo các phương án nhất định, hợp chất bổ sung với ít nhất phần 12 nucleobazơ của đoạn đích. Theo các phương án nhất định, hợp chất bổ sung với ít nhất phần 13 nucleobazơ của đoạn đích. Theo các phương án nhất định, hợp chất bổ sung với ít nhất phần 14 nucleobazơ của đoạn đích. Theo các phương án nhất định, hợp chất bổ sung với ít nhất phần 15 nucleobazơ của đoạn đích. Theo các phương án nhất định, hợp chất bổ sung với ít nhất phần 16 nucleobazơ của đoạn đích. Cũng được dự tính là hợp chất mà bổ sung với ít nhất 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 được đề xuất trong 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 đã được cải biến. Như dùng 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 tymidin trong trình tự ADN được bộc lộ sẽ được coi là tương đồng với trình tự ADN vì cả uraxin và tymidin đều bắt cặp với adenin. 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 được đề xuất trong 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 ở đây, hoặc các phần của chúng, có độ tương đồng bằng, 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, được bộc lộ ở đây. Theo các phương án nhất định, hợp chất được mô tả ở đây có độ 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 này bao gồm oligonucleotit có một hoặc nhiều nucleobazơ bắt cặp nhầm. Theo các phương án nhất định, sự bắt cặp nhầm 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 này, sự bắt cặp nhầm 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 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, phần gồm 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, hoặc 25 nucleobazơ được so sánh với phần có chiều dài bằng nhau của axit nucleic đích.

Theo các phương án nhất định, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này chứa hoặc 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, phần gồm 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, hoặc 25 nucleobazơ được so sánh với phần có chiều dài bằng nhau 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 gồm các oligonucleotit 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 đã được cải biến chứa ít nhất một sự cải biến tương quan với ARN hoặc ADN chưa cải biến (tức là, chứa ít nhất một nucleosit đã cải biến (chứa gốc đường đã được cải biến và/hoặc nucleobazơ đã được cải biến) và/hoặc ít nhất một liên kết liên nucleosit đã 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 furanosyl cải biến không có hai vòng chứa một hoặc nhiều nhóm thế không vòng, bao gồm nhưng không bị giới hạn ở các nhóm thế ở các vị trí 2', 4', và/hoặc 5'. Theo các phương án nhất định, gốc đường furanosyl này là gốc đường ribosyl. Theo các phương án nhất định một hoặc nhiều nhóm 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 bị 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, các nhóm thể 2' được chọn từ trong số: halo, allyl, amino, azido, 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, độc lập là, H, nhóm bảo vệ amino, hoặc C_1-C_{10} alkyl được thế hoặc không được thế, và các 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: hydroxyl, 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 bị 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 bị 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 có 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., WO 2008/101157 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 tại N ($OCH_2C(=O)$-$N(R_m)(R_n)$), trong đó mỗi R_m và R_n, 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, như 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 nhóm 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'. Theo các phương án nhất định này, vòng furanoza này là vòng riboza. Các ví dụ về các nhóm thế đường bắc cầu từ 4' đến 2' này bao gồm nhưng không bị 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 gọi là "etyl không tự nhiên" hoặc "cEt" khi ở cấu hình *S*), 4'-CH_2-O-CH_2-2', 4'-CH_2-N(R)-2', 4'-$CH(CH_2OCH_3)$-O-2' ("MOE không tự nhiên" hoặc "cMOE") và các 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 các chất tương tự của chúng (*xem, ví dụ,* Seth et al., U.S. 8,278,283), 4'-CH_2-$N(OCH_3)$-2' và các 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 các 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, 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' độc lập bao gồm 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;

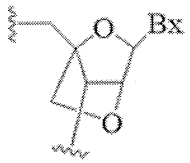
n bằng 1, 2, 3, hoặc 4;

mỗi R_a và R_b, độc lập là, H, nhóm bảo vệ, hydroxyl, C_1-C_{12} alkyl, C_1-C_{12} alkyl

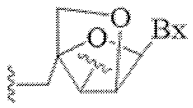
được thế, C_2-C_{12} alkenyl, C_2-C_{12} alkenyl được thế, C_2-C_{12} alkynyl, C_2-C_{12} alkynyl được thế, C_5-C_{20} aryl, C_5-C_{20} aryl được thế, gốc dị vòng, gốc dị vòng được thế, heteroaryl, heteroaryl được thế, gốc vòng no C_5-C_7, gốc vòng no C_5-C_7 được thế, halogen, OJ_1, NJ_1J_2, SJ_1, N_3, $COOJ_1$, 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, 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 đã 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'



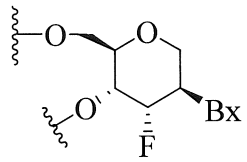
α-*L*-LNA (Cấu hình α-*L*)
cầu = 4'-CH_2-O-2'

Các nucleosit hai vòng α-L-metyleneoxy (4'-CH_2-O-2') hoặc α-L-LNA đã được kết hợp thành 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 nhóm thế đường không bắc cầu và một hoặc nhiều nhóm thế đường bắc cầu (ví dụ, đường được thế 5' và bắc cầu 4'-2').

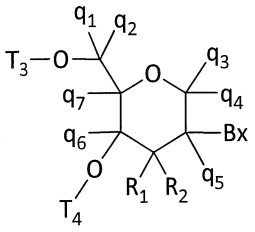
Theo các phương án nhất định, các gốc đường cải biến là các chất thay thế đường. Theo các phương án nhất định, nguyên tử oxy của gốc đường được thay thế, *ví dụ,* bằng nguyên tử lưu huỳnh, cacbon hoặc nitơ. Theo các phương án nhất định, các gốc đường cải biến này còn chứa các nhóm thế bắc cầu và/hoặc không bắc cầu như được mô tả trong bản mô tả này. Ví dụ, các chất thay thế đường nhất định bao gồm nguyên tử lưu huỳnh 4' và sự thế tại 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 tetrahydropyran có sáu cạnh ("THP"). Tetrahydropyran này có thể được cải biến hoặc được thế thêm. Nucleosit có chứa tetrahydropyran 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 tetrahydropyran), 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:

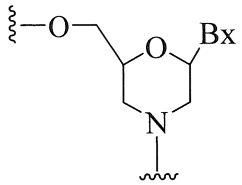
Bx là gốc nucleobazơ;

T_3 và T_4 mỗi loại, độc lập là, nhóm liên kết liên nucleosit liên kết nucleosit THP được cải biến với phần còn lại của oligonucleotit hoặc một trong số T_3 và T_4 là nhóm liên kết liên nucleosit liên kết nucleosit THP được cải biến với phần còn lại của oligonucleotit và loại còn lại trong số T_3 và T_4 là H, nhóm bảo vệ hydroxyl, nhóm liên hợp được liên kết, hoặc nhóm đầu cùng 5' hoặc 3'; q_1, q_2, q_3, q_4, q_5, q_6 và q_7, mỗi loại, 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 loại trong số R_1 và R_2 độc lập được chọn trong số: hydro, 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, độc lập là, H hoặc C_1-C_6 alkyl.

Theo các phương án nhất định, các nucleosit THP được cải biến được đề xuất trong đó q_1, q_2, q_3, q_4, q_5, q_6 và q_7 mỗi loại là H. Theo các phương án nhất định, ít nhất 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 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, các nucleosit THP được 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 methoxy và R_2 là H, và Theo các phương án nhất định, R_1 là methoxyethoxy 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, các nucleosit chứa các gốc đường morpholino và các sử dụng của chúng trong oligonucleotit đã 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" nghĩa là 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 có 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 hai vòng và ba vòng và hệ vòng thay thế đường đã được biết đến trong lĩnh vực mà có thể được sử dụng trong các nucleosit được cải biến.

2. Nucleobazơ đã 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 đã được cải biến đều có khả năng tham gia vào liên kết hydro. 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 đã được cải biến. Theo các phương án nhất định, oligonucleotit đã được cải biến chứa một hoặc nhiều nucleosit chứa nucleobazơ không được cải biến. Theo các phương án nhất định, oligonucleotit đã được cải biến chứa một hoặc nhiều nucleosit chứa nucleobazơ đã 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-pyrimidin được thế, 6-azapyrimidin, pyrimidin 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-aminopropyladenin, 5-hydroxymetyl xytosin, 5-metylxytosin, xantin, hypoxantin, 2-aminoadenin, 6-N-metylguanin, 6-N-metyladenin, 2-propyladenin , 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-hydroxyl, 8-aza và các purin được thế tại 8 khác, 5-halo, cụ thể là 5-bromo, 5-triflometyl, 5-halouraxin, và 5-haloxytosin, 7-metylguanin, 7-metyladenin, 2-F-adenin, 2-aminoadenin, 7-deazaguanin, 7-deazaadenin, 3-deazaguanin, 3-deazaadenin, 6-N-benzoyladenin, 2-N-isobutyrylguanin, 4-N-benzoylxytosin, 4-N-benzoyluraxin, 5-metyl 4-N-benzoylxytosin, 5-metyl 4-N-benzoyluraxin, các bazơ liên hợp, các bazơ kỵ nước, các bazơ pha tạp, các bazơ kéo dài kích thước, và các bazơ được flo hóa. Các nucleobazơ cải biến khác bao gồm pyrimidin ba vòng, như 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 pyrimidin được thay thế bằng dị vòng khác, ví dụ 7-deaza-adenin, 7-deazaguanosin, 2-aminopyridin và 2-pyridon. Nucleobazơ khác bao gồm các nucleobazơ được bộc lộ trong Merigan et al., U.S. 3,687,808, các nucleobazơ được bộc lộ trong tài liệu 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., Chương 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, trang 163-166 và 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 bị 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. 5,808,027; 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 đến axit nucleic APOL1 bao gồm một hoặc nhiều nucleobazơ được cải biến. Theo các phương án nhất định, nucleobazơ đã được cải biến là 5-metylxytosin. Theo các phương án nhất định, mỗi xytosin là 5-metylxytosin.

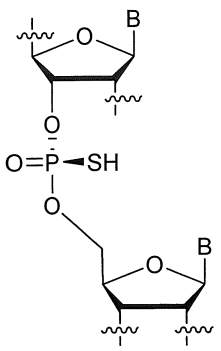
Các liên kết liên nucleosit đã được cải biến

Liên kết liên nucleosit có trong tự nhiên của ARN và ADN là liên kết phosphodieste 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 liên nucleosit đã cải biến, tức là không có trong tự nhiên, thường được lựa chọn hơn là hợp chất có liên kết liên nucleosit có trong tự nhiên bởi vì các tính chất mong muốn như, ví dụ, sự hấp thụ tế bào được tăng cường, ái

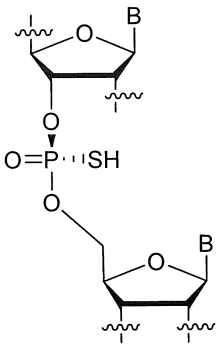
lực đối với axit nucleic đích được tăng cường, và độ ổn định tăng lên trong sự có mặt của nucleaza.

Các liên kết liên nucleosit tiêu biểu có tâm bất đối xứng bao gồm nhưng không bị giới hạn ở alkylphosphonat và phosphorothioat. Các oligonucleotit được cải biến bao gồm các liên kết liên nucleosit có tâm bất đối xứng có thể được tạo ra dưới dạng các tập hợp của các oligonucleotit được cải biến chứa các liên kết liên nucleosit lập thể ngẫu nhiên, hoặc dưới dạng tập hợp của các oligonucleotit được cải biến bao gồm các liên kết phosphorothioat trong các cấu hình hóa học lập thể cụ thể. Theo các phương án nhất định, các tập hợp của các oligonucleotit cải biến bao gồm các liên kết liên nucleosit phosphorothioat trong đó tất cả các liên kết liên nucleosit phosphorothioat này là lập thể ngẫu nhiên. Các oligonucleotit cải biến này có thể được tạo ra bằng cách sử dụng các phương pháp tổng hợp mà dẫn đến sự chọn lọc ngẫu nhiên của cấu hình hóa học lập thể của mỗi liên kết phosphorothioat. Tuy nhiên, như được hiểu rõ bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật, mỗi phosphorothioat riêng rẽ của mỗi phân tử oligonucleotit riêng rẽ có cấu hình lập thể đã định. Theo các phương án nhất định, các tập hợp của các oligonucleotit cải biến được làm giàu đối với các oligonucleotit cái biến bao gồm một hoặc nhiều liên kết liên nucleosit phosphorothioat cụ thể trong cấu hình hóa học lập thể được chọn độc lập, cụ thể. Theo các phương án nhất định, cấu hình cụ thể của liên kết phosphorothioat cụ thể có mặt trong ít nhất 65% số phân tử trong tập hợp. Theo các phương án nhất định, cấu hình cụ thể của liên kết phosphorothioat cụ thể có mặt trong ít nhất 70% số phân tử trong tập hợp. Theo các phương án nhất định, cấu hình cụ thể của liên kết phosphorothioat cụ thể có mặt trong ít nhất 80% số phân tử trong tập hợp. Theo các phương án nhất định, cấu hình cụ thể của liên kết phosphorothioat cụ thể có mặt trong ít nhất 90% số phân tử trong tập hợp. Theo các phương án nhất định, cấu hình cụ thể của liên kết phosphorothioat cụ thể có mặt trong ít nhất 99% số phân tử trong tập hợp. Các tập hợp được làm giàu bất đối xứng này của các oligonucleotit cải biến có thể được tạo ra bằng cách sử dụng các phương pháp tổng hợp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật, *ví dụ*, các phương pháp được mô tả trong Oka et al., *JACS* 125, 8307 (2003), Wan et al. *Nuc. Acid. Res*. 42, 13456 (2014), và WO 2017/015555. Theo các phương án nhất định, tập hợp các oligonucleotit cải biến được làm giàu đối với các oligonucleotit cải biến có ít nhất một phosphorothioat được chỉ định trong cấu hình (*S*p). Theo các phương án nhất định, tập hợp các oligonucleotit cải biến được làm giàu đối với

các oligonucleotit cải biến có ít nhất một phosphorothioat trong cấu hình (*R*p). Theo các phương án nhất định, oligonucleotit cải biến bao gồm các phosphorothioat (*R*p) và/hoặc (*S*p) bao gồm một hoặc nhiều công thức trong số các công thức sau đây, tương ứng, trong đó "B" chỉ ra là nucleobazơ:



(R_p)



(S_p)

Trừ khi được chỉ ra là khác, các liên kết liên nucleosit bất đối xứng của các oligonucleotit cải biến được mô tả ở đây có thể là lập thể ngẫu nhiên hoặc ở cấu hình hóa học lập thể cụ thể.

Theo các phương án nhất định, hợp chất hướng đích đến axit nucleic APOL1 bao gồm một hoặc nhiều liên kết liên nucleosit cải biến. Theo các phương án nhất định, liên kết liên nucleosit đã được cải biến là liên kết phosphorothioat. Theo các phương án nhất định, mỗi liên kết liên nucleosit của hợp chất đối nghĩa là liên kết liên nucleosit phosphorothioat.

Theo các phương án nhất định, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này chứa oligonucleotit. Oligonucleotit có liên kết liên nucleosit đã được cải biến bao gồm liên kết liên nucleosit mà giữ lại nguyên tử photpho cũng như là liên kết liên nucleosit mà không có nguyên tử photpho. Liên kết liên nucleosit chứa photpho đại diện bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, phosphodieste, phosphotrieste, metylphosphonat, phosphoramidat, và phosphorothioat. Phương pháp điều chế liên kết chứa photpho và không chứa photpho đã 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 liên nucleosit bất kỳ. Hai nhóm chính của các nhóm liên kết liên nucleosit được xác định bởi sự có mặt hoặc không có

mặt của nguyên tử photpho. Các liên kết liên nucleosit chứa photpho đại diện bao gồm nhưng không bị giới hạn ở photphat, mà chứa liên kết phosphodieste ("P=O") (còn được đề cập đến dưới dạng liên kết không được cải biến hoặc có trong tự nhiên), phosphotrieste, metylphosphonat, phosphoramidat, và phosphorothioat ("P=S"), và phosphorodithioat ("HS-P=S"). Nhóm liên kết liên nucleosit không chứa photpho đại diện bao gồm nhưng không bị giới hạn ở metylenmetylimino (-CH2-N(CH3)-O-CH2-), thiodieste, thionocarbamat (-O-C(=O)(NH)-S-); siloxan (-O-SiH2-O-); và N,N'-dimetylhydrazin (-CH2-N(CH3)-N(CH3)-). Các liên kết liên 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 liên 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 liên nucleosit bất đối xứng đại diện bao gồm nhưng không bị giới hạn ở alkylphosphonat và phosphorothioat. Phương pháp điều chế liên kết liên nucleosit chứa phospho và không chứa phospho là đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật.

Các liên kết liên nucleosit trung tính bao gồm, nhưng không bị 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 liên nucleosit trung tính khác bao gồm các liên kết không ion chứa siloxan (dialkylsiloxan), 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; Chương 3 và 4, 40-65). Các liên kết liên 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 liên nucleosit đã được cải biến được sắp xếp dọc theo oligonucleotit hoặc vùng của chúng theo kiểu mẫu hoặc môtip liên kết liên nucleosit đã được cải biến đã định. Theo các phương án nhất định, liên kết liên nucleosit được sắp xếp theo môtip có chỗ quãng cách. Theo các phương án này, liên kết liên nucleosit trong mỗi trong số hai vùng cánh khác biệt với liên kết liên nucleosit trong vùng quãng cách. Theo các phương án nhất định liên kết liên nucleosit

trong các cánh là phosphodieste và liên kết liên nucleosit trong quãng cách là phosphorothioat. Môtip nucleosit được chọn độc lập, sao cho oligonucleotit này có môtip liên kết liên nucleosit có quãng cách có thể có hoặc không có môtip nucleosit có quãng cách và nếu nó có môtip nucleosit có quãng cách, chiều dài cánh và quãng cách có thể giống nhau hoặc không giống nhau.

Theo các phương án nhất định, oligonucleotit chứa vùng có môtip liên kết liên nucleosit luân phiên. Theo các phương án nhất định, oligonucleotit bao gồm vùng gồm các liên kết liên nucleosit cải biến đồng đều. Theo các phương án nhất định, oligonucleotit chứa vùng mà được liên kết không đồng đều bởi liên kết liên 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 liên nucleosit của oligonucleotit được chọn từ phosphodieste và phosphorothioat. Theo các phương án nhất định, mỗi liên kết liên nucleosit của oligonucleotit được chọn từ phosphodieste và phosphorothioat và ít nhất một liên kết liên nucleosit là phosphorothioat.

Theo các phương án nhất định, oligonucleotit chứa ít nhất 6 liên kết liên nucleosit phosphorothioat. Theo các phương án nhất định, oligonucleotit chứa ít nhất 8 liên kết liên nucleosit phosphorothioat. Theo các phương án nhất định, oligonucleotit chứa ít nhất 10 liên kết liên nucleosit phosphorothioat. Theo các phương án nhất định, oligonucleotit chứa ít nhất một khối gồm ít nhất 6 liên kết liên nucleosit phosphorothioat liên tục. Theo các phương án nhất định, oligonucleotit chứa ít nhất một khối gồm ít nhất 8 liên kết liên nucleosit phosphorothioat liên tục. Theo các phương án nhất định, oligonucleotit chứa ít nhất một khối gồm ít nhất 10 liên kết liên nucleosit phosphorothioat liên tục. Theo các phương án nhất định, oligonucleotit chứa ít nhất khối gồm ít nhất một 12 liên kết liên nucleosit phosphorothioat liên tục. Theo các phương án nhất định, ít nhất một khối này nằm ở đầu 3' của oligonucleotit. Theo các phương án nhất định, ít nhất 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 môtip nucleosit gapmer chứa môtip 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 quãng cách trung tâm của oligonucleotit có môtip nucleosit gapmer.

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

3. Các môtip nhất định

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

nucleobazơ).

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

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

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

định, quãng cách của gapmer chứa 10 nucleosit. Theo phương án nhất định, mỗi nucleosit của quãng cách của gapmer là 2'-deoxy nucleosit không được cải biến.

Theo các phương án nhất định, gapmer là deoxy gapmer. Theo các phương án này, các nucleosit trên phía quãng cách của mỗi chỗ nối cánh/quãng cách là 2'-deoxy nucleosit không được cải biến và các nucleosit trên phía cánh của mỗi chỗ nối cánh/quãng cách là nucleosit được cải biến. Theo các phương án nhất định, mỗi nucleosit của quãng cách 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 đã được cải biến có môtip đường đã cải biến hoàn toàn trong đó mỗi nucleosit của oligonucleotit đã được cải biến chứa gốc đường đã được cải biến. Theo các phương án nhất định, oligonucleotit đã được cải biến chứa hoặc gồm vùng có môtip đường đã cải biến hoàn toàn trong đó mỗi nucleosit của vùng chứa gốc đường đã được cải biến. Theo các phương án nhất định, các oligonucleotit cải biến chứa hoặc gồm vùng có môtip 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 môtip 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'.

b. Các môtip 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 môtip 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 pyrimidin được cải biến. Theo các phương án nhất định, mỗi adenin 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 đã được cải biến là 5-metylxytosin.

Theo các phương án nhất định, oligonucleotit đã được cải biến chứa khối của nucleobazơ đã 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 môtip gapmer chứa nucleosit chứa nucleobazơ cải biến. Theo các phương án nhất định, một nucleosit chứa nucleobazơ cải biến ở quãng cách trung tâm của oligonucleotit có môtip gapmer. 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-thiopyrimidin và 5-propynepyrimidin.

c. Các môtip liên kết liên 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 liên nucleosit được cải biến và/hoặc không cải biến được sắp xếp dọc theo oligonucleotit hoặc vùng của chúng theo kiểu mẫu hoặc môtip đã định. Theo các phương án nhất định, về cơ bản mỗi nhóm liên kết liên nucleosit là liên kết liên nucleosit photphat (P=O). Theo các phương án nhất định, mỗi nhóm liên kết liên nucleosit của oligonucleotit đã được cải biến là phosphorothioat (P=S). Theo các phương án nhất định, mỗi nhóm liên kết liên nucleosit của oligonucleotit đã được cải biến độc lập được chọn từ liên kết liên nucleosit phosphorothioat và photphat. Theo các phương án nhất định, môtip đường của oligonucleotit cải biến là gapmer và các liên kết liên nucleosit ở trong quãng cách đều được cải biến. Theo các phương án nhất định, một số hoặc tất cả các liên kết liên nucleosit trong cánh là liên kết photphat không được cải biến. Theo các phương án nhất định, các liên kết liên nucleosit ở đầu cùng được cải biến. Theo các phương án nhất định, môtip đường của các oligonucleotit được cải biến là gapmer, và môtip liên kết liên nucleosit bao gồm ít nhất một liên kết liên nucleosit phosphodieste trong ít nhất một cánh, trong đó ít nhất một liên kết phosphodieste không phải là liên kết liên nucleosit

đầu cùng, và các liên kết liên nucleosit còn lại là các liên kết liên nucleosit phosphorothioat. Theo các phương án nhất định này, tất cả các liên kết phosphorothioat đều là lập thể ngẫu nhiên. Theo các phương án nhất định, tất cả các liên kết phosphorothioat trong các cánh là các phosphorothioat (*S*p), và quãng cách bao gồm ít nhất một môtip *S*p, *S*p, *R*p. Theo các phương án nhất định, các tập hợp của các oligonucleotit cải biến được làm giàu đối với các oligonucleotit cải biến bao gồm các môtip liên kết liên nucleosit này.

4. 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 đã được cải biến. Theo các phương án nhất định, các dạng cải biến ở trên (đường, nucleobazơ, liên kết liên nucleosit) được kết hợp vào oligonucleotit cải biến. Theo các phương án nhất định, các oligonucleotit cải biến đặc trưng bởi các môtip cải biến và tổng chiều dài của chúng. Theo các phương án nhất định, mỗi tham số này độc lập với nhau. Do đó, trừ khi có chỉ dẫn khác, mỗi liên kết liên nucleosit của oligonucleotit có môtip đường gapmer có thể được cải biến hoặc không được cải biến và có thể theo hoặc không theo kiểu cải biến gapmer của các dạng cải biến đường. Ví dụ, các liên kết liên nucleosit ở trong vùng cánh của gapmer đường có thể giống hoặc khác nhau và có thể giống hoặc khác với các liên kết liên nucleosit của vùng quãng cách của môtip đường. Cũng như vậy, các oligonucleotit gapmer này có thể chứa một hoặc nhiều nucleobazơ cải biến độc lập của kiểu mẫu gapmer 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 đã được cải biến gồm 15-20 nucleosit được liên kết và có môtip đường gồm ba vùng, A, B, và C, trong đó vùng A gồm 2-6 nucleosit được liên kết có môtip đường xác định, vùng B gồm 6-10 nucleosit được liên kết có môtip đường xác định, và vùng C gồm 2-6 nucleosit được liên kết có môtip đường xác định. Các phương án này không bao gồm oligonucleotit đã được cải biến trong đó mỗi A và C gồm 6 nucleosit được liên kết và B 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 đã được cải biến (20). Trong bản mô tả này, nếu phần mô tả về oligonucleotit không nói gì về một hoặc nhiều tham số, tham số đó không bị giới hạn. Do đó, oligonucleotit đã được cải biến chỉ được mô tả là có môtip đường gapmer mà không có mô tả thêm có thể có chiều dài, môtip liên kết liên nucleosit, và môtip 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 liên hợp nhất định

Theo các phương án nhất định, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này chứa hoặc gồm oligonucleotit (đã cải biến hoặc chưa cải biến) và tùy ý một hoặc nhiều nhóm liên hợp và/hoặc nhóm đầu cùng. Các nhóm liên hợp gồm một hoặc nhiều gốc liên hợp và cầu nối liên hợp mà liên kết gốc liên hợp với oligonucleotit. Các nhóm liên 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 liên hợp được gắn vào vị trí 2' của nucleosit của oligonucleotit cải biến. Theo các phương án nhất định, các nhóm liên hợp mà được gắn vào một trong hai hoặc cả hai đầu của oligonucleotit là nhóm đầu cùng. Theo các phương án nhất định, các nhóm liên hợp hoặc nhóm đầu cùng được gắn ở đầu 3’ và/hoặc 5’ của các oligonucleotit. Theo các phương án nhất định, các nhóm liên hợp (hoặc nhóm đầu cùng) được gắn tại đầu 3' của các oligonucleotit. Theo các phương án nhất định, các nhóm liên hợp được gắn ở gần đầu 3' của các oligonucleotit. Theo các phương án nhất định, các nhóm liên hợp (hoặc nhóm đầu cùng) được gắn ở đầu 5’ của các oligonucleotit. Theo các phương án nhất định, các nhóm liên 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 bản phiên mã có nghĩa.

Các ví dụ về nhóm đầu cùng bao gồm nhưng không bị giới hạn ở các nhóm liên 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 liên hợp nhất định

Theo các phương án nhất định, các oligonucleotit này được gắn cộng hóa trị với một hoặc nhiều nhóm liên hợp. Theo các phương án nhất định, nhóm liên hợp làm cải biến một hoặc nhiều tính chất của oligonucleotit được gắn, bao gồm nhưng không bị 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 thải. Theo các phương án nhất định, nhóm liên 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 liên hợp và gốc liên hợp nhất định đã 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), mạch béo, *ví dụ,* các gốc do-decan-diol hoặc undexyl (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, di-hexadexyl-rac-glyxerol hoặc trietyl-amoni 1,2-di-O-hexadexyl-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 adamantan axetic, gốc palmityl (Mishra et al., *Biochim. Biophys. Acta*, 1995, 1264, 229-237), gốc octadexylamin 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 (*e.g.*, WO2014/179620).

1. Các gốc liên hợp

Các gốc liên hợp bao gồm, mà không bị giới hạn ở, chất xen giữa, phân tử báo cáo, polyamin, polyamit, peptit, carbohydrat (ví dụ, GalNAc), gốc vitamin, polyetylen glycol, thioete, polyete, cholesterol, thiocholesterol, gốc axit cholic, folat, lipit, phospholipit, biotin, phenazin, phenanthridin, anthraquinon, adamantan, acridin, fluoresxein, rhodamin, coumarin, chất phát huỳnh quang, và thuốc nhuộm.

Theo các phương án nhất định, gốc liên hợp chứa chất thuốc hoạt tính, ví dụ, aspirin, warfarin, phenylbutazon, ibuprofen, suprofen, fen-bufen, ketoprofen, (*S*)-(+)-pranoprofen, carprofen, dansylsarcosin, axit 2,3,5-triiodobenzoic, fingolimod, axit flufenamic, axit folinic, benzothiadiazit, clothiazit, diazepin, indo-methixin, barbiturat, xephalosporin, thuốc sulfa, chất chống tiểu đường, chất kháng khuẩn hoặc chất kháng sinh.

2. Các cầu nối liên hợp

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

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

Theo các phương án nhất định, cầu nối liên hợp, bao gồm cầu nối liên 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 liên hợp vào hợp chất ban đầu, như các oligonucleotit được đề xuất trong bản mô tả này. Nhìn chung, gốc liên kết hai chức chứa ít nhất 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 liên hợp. Các ví dụ về nhóm chức dùng trong gốc liên kết hai chức bao gồm nhưng không bị 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, hydroxyl, axit carboxylic, thiol, alkyl, alkenyl, và alkynyl.

Các ví dụ về cầu nối liên hợp bao gồm nhưng không bị giới hạn ở pyrolidin, axit 8-amino-3,6-dioxaoctanoic (ADO), sucxinimidyl 4-(N-maleimidometyl) xyclohexan-1-carboxylat (SMCC) và axit 6-aminohexanoic (AHEX hoặc AHA). Các cầu nối khác bao gồm nhưng không bị 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 giới hạn của các nhóm thế được ưu tiên bao gồm hydroxyl, amino, alkoxy, carboxy, benzyl, phenyl, nitro, thiol, thioalkoxy, halogen, alkyl, aryl, alkenyl và alkynyl.

Theo các phương án nhất định, cầu nối liên 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, pyrimidin hoặc pyrimidin 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, adenin, 6-N-benzoyladenin, 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 phosphodieste.

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 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 liên hợp chứa cầu nối liên hợp chứa các nucleosit cầu nối, các nucleosit cầu nối này không được tính vào chiều dài của oligonucleotit và không được dùng 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 gồm 8-30 nucleosit và (2) nhóm liên 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 gồm 8-30 nucleosit và không có nhóm liên 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 liên hợp chứa không nhiều hơn 10 nucleosit cầu nối. Theo các phương án nhất định, cầu nối liên hợp chứa không nhiều hơn 5 nucleosit cầu nối. Theo các phương án nhất định, cầu nối liên hợp chứa không nhiều hơn 3 nucleosit cầu nối. Theo các phương án nhất định, cầu nối liên hợp chứa không nhiều hơn 2 nucleosit cầu nối. Theo các phương án nhất định, cầu nối liên hợp chứa không nhiều hơn 1 nucleosit cầu nối.

Theo các phương án nhất định, điều mong muốn là nhóm liên hợp được phân cắt ra khỏi oligonucleotit. Ví dụ, trong các trường hợp nhất định hợp chất chứa gốc liên 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 liên hợp được phân cắt để giải phóng ra oligonucleotit không được liên hợp hoặc ban đầu. Do đó, thể liên hợp nhất định có thể chứa một hoặc nhiều gốc có thể phân cắt được, thường là ở trong cầu nối liên 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 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, như lysosom. Theo các phương án nhất định, gốc phân cắt được được phân cắt chọn lọc bằng enzym nội bào, như 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 phosphodieste, photphat este, carbamat, hoặc disulfua. Theo các phương án nhất định, liên kết có thể phân cắt được là một hoặc cả hai este của phosphodieste. Theo các phương án nhất định, gốc phân cắt được chứa photphat hoặc phosphodieste. Theo các phương án nhất định, gốc phân cắt được là liên kết photphat giữa oligonucleotit và gốc liên hợp hoặc nhóm liên hợp.

Theo các phương án nhất định, gốc phân cắt được chứa hoặc 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 phosphodieste 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 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 liên hợp hoặc gốc liên hợp bằng liên kết photphat hoặc phosphorothioat. Theo các phương án nhất định, gốc phân cắt được là 2'-deoxyadenosin.

Chế phẩm và phương pháp bào chế 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 bào chế dược phẩm hoặc chế phẩm dược. Dược phẩm và phương pháp tạo chế phẩm dược phẩm phụ thuộc vào nhiều tiêu chuẩn, bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, đường dùng, quy mô của bệnh, hoặc liều cần được dùng.

Các phương án nhất định 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 oligome. Theo các phương án nhất định, hợp chất chứa hoặc gồm oligonucleotit đã 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 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 dùng 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 gồm một hợp chất và nước tiệt trùng. Theo

các phương án nhất định, nước tiệt trùng là nước thuộc loại dùng 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 gồm một hoặc nhiều hợp chất và PBS tiệt trùng. Theo các phương án nhất định, PBS tiệt trùng là PBS thuộc loại dùng cho dược phẩm. Dược phẩm và phương pháp tạo chế phẩm dược phẩm phụ thuộc vào nhiều tiêu chuẩn, bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, đường dùng, quy mô của bệnh, hoặc liều cần được dùng.

Hợp chất được mô tả trong bản mô tả này nhắm đích vào axit nucleic APOL1 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, như 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 nhắm đích vào axit nucleic APOL1 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 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 dùng 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 oligome. Theo các phương án nhất định, hợp chất này chứa hoặc 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 bị 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 1930 hợp chất mới được thiết kế và một số ít hợp chất được bộc lộ từ trước có chiều dài, hóa học, và môtip khác nhau được thử nghiệm về tác dụng của chúng lên APOL1 mARN người *in vitro* ở một số loại tế bào (Ví dụ 1). Trong số 1930 hợp chất được thử nghiệm về hiệu lực ở liều đơn *in vitro*, 373 hợp chất được chọn được thử nghiệm về sự ức chế phụ thuộc liều ở tế bào A431 (Ví dụ 2). Trong số 373 hợp chất được thử nghiệm bằng thử nghiệm đáp ứng liều lượng này, 86 oligonucleotit được chọn đối với hiệu quả và khả năng dung nạp *in vivo* ở động vật gặm nhấm.

Trong các mô hình khả năng dung nạp của loài gặm nhấm *in vivo*, khối lượng cơ thể và khối lượng cơ quan, các chỉ thị chức năng gan (như alanin transaminaza, aspartat transaminaza và bilirubin), các chỉ thị huyết học (như HCT, số lượng tế bào máu trắng, số lượng tiểu cầu, số lượng RBC, MCH, và MCHC), và các chỉ thị chức năng thận (như BUN và creatinin) được đo. Ở mô hình chuột nhắt chuyển gen hAPOL1, sự giảm in vivo của hAPOL1 mARN được đo.

ION số 793406, 904763, 905469, 905505, 905634, 905665, 972190, và 972163 được thử nghiệm đối với hoạt tính, đặc tính dược động học và khả năng dung nạp ở khỉ cynomolgus (Ví dụ 9). Điều trị bằng một số hợp chất làm giảm sự biểu hiện APOL1 mARN ở mô gan. Cụ thể là, điều trị bằng ION 904763 và ION 972190, mà phản ứng chéo với trình tự gen khỉ cynomolgus APOL1, làm giảm đáng kể sự biểu hiện APOL1 mARN ở mô gan, so với đối chứng PBS. Lưu ý rằng ION 972190 gây ra sự giảm đi cao nhất của sự biểu hiện APOL1 mARN so với đối chứng PBS. Việc điều trị bằng hợp chất được dung nạp tốt ở khỉ, cụ thể là, việc điều trị bằng ION 972190.

Theo đó, được đề xuất trong 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 nhắm đích vào APOL1. ION 793406, 904763, 905469, 905505, 905634, 905665,

972190, và 972163 dẫn đến, ví dụ hiệu quả và khả năng dung nạp cao. ION 972190 thể hiện hiệu quả và khả năng dung nạp cao.

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 đã 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).

Theo đó, trình tự axit nucleic được đề xuất trong bản mô tả này, bao gồm, nhưng không bị 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 bị 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 bị giới hạn ở, hợp chất có chứa các bazơ ARN, như hợp chất có trình tự "AUCGAUCG" và hợp chất có một số bazơ ADN và một số bazơ ARN như "AUCGATCG" và hợp chất có các nucleobazơ cải biến khác, như "AT^{m}CGAUCG," trong đó ^{m}C dùng để chỉ bazơ xytosin có chứa nhóm metyl ở vị trí 5.

Hợp chất nhất định được mô tả ở đây (ví dụ oligonucleotit cải biến) có một hoặc nhiều trung tâm bất đối xứng và do đó làm tăng lên các chất đồng phân đối quang, đồng phân không đối quang, và các cấu hình đồng phân lập thể khác mà có thể được xác định, về mặt hóa học lập thể tuyệt đối, dưới dạng (R) hoặc (S), dưới dạng α hoặc β, như đối với anome đường, hoặc dưới dạng (D) hoặc (L), như đối với axit amin, v.v. Hợp chất được đề xuất ở đây mà được đề xuất hoặc mô tả là có các cấu hình đồng phân lập thể nhất định chỉ bao gồm các hợp chất đã chỉ định. Hợp chất đề xuất ở đây được chỉ ra hoặc được mô tả có hóa học lập thể không xác định bao gồm tất cả các đồng phân có khả năng này, bao

gồm các dạng lập thể ngẫu nhiên và tinh khiết quang của chúng. Cũng vậy, tất cả các đồng phân hỗ biến của các hợp chất được đề xuất ở đây được bao gồm trừ khi được chỉ ra là khác. Trừ khi được chỉ ra là khác, các hợp chất oligome và oligonucleotit cải biến được mô tả ở đây được dự tính bao gồm các dạng muối tương ứng.

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 hydro bao hàm tất cả các dạng thế đoteri có thể có đối với mỗi nguyên tử hydro ^{1}H. Các dạng thế đồng vị bao hàm bởi hợp chất trong bản mô tả này bao gồm nhưng không bị 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.

Mặc dù các hợp chất, chế phẩm và phương pháp nhất định được mô tả trong bản mô tả này đã 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: Khả năng ức chế đối nghĩa APOL1 người ở tế bào A431

Oligonucleotit đối nghĩa có các môtip hóa học khác nhau được thiết kế hướng đích axit nucleic APOL1 và được thử nghiệm đối với các tác động của chúng đối với APOL1 mARN in vitro.

Các gapmer 3-10-3 cEt

Oligonucleotit đối nghĩa khảm được thiết kế mới trong các Bảng dưới đây được thiết kế dưới dạng gapmer 3-10-3 cEt. Gapmer có chiều dài 16 nucleosit, trong đó đoạn quãng cách trung tâm chứa mười 2'-deoxynucleosit và được củng cố bên bằng các đoạn cánh trên đầu 5' và đầu 3' bao gồm ba nucleosit trong mỗi đoạn. Mỗi nucleosit trong đoạn cánh 5' và mỗi nucleosit trong đoạn cánh 3' có sự cải biến cEt. Liên kết liên nucleosit trong toàn bộ mỗi gapmer là liên kết phosphorothioat (P=S). Tất cả các gốc xytosin trong toàn bộ mỗi gapmer là 5-metylxytosin.

"Vị trí bắt đầu" chỉ ra nucleosit ở gần 5' nhất mà gapmer được nhắm đích vào trong trình tự gen người. "Vị trí kết thúc" chỉ ra nucleosit ở gần 3' nhất mà gapmer được nhắm đích vào trình tự gen người. Mỗi gapmer được liệt kê trong các Bảng dưới đây được nhắm đích vào APOL1 mARN người, được chỉ định trong bản mô tả này dưới dạng SEQ ID NO: 1 (Mã số truy cập GENBANK NM_003661.3) hoặc trình tự hệ gen người APOL1, được chỉ định trong bản mô tả này dưới dạng SEQ ID NO: 2 (Mã số truy cập GENBANK NT_011520.9 được cắt cụt từ nucleotit 15986452 đến 16001905). 'n/a' chỉ ra rằng oligonucleotit đối nghĩa không nhắm đích trình 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. Tế bào A431 được nuôi cấy ở mật độ 10.000 tế bào mỗi giếng được chuyển nạp bằng cách hấp thụ tự do 4.000 nM oligonucleotit đối nghĩa. Sau khoảng thời gian xử lý bằng xấp xỉ 24 giờ, phân lập ARN từ các tế bào và đo hàm lượng APOL1 mARN bằng PCR thời gian thực định lượng. Bộ đoạn dò mồi người RTS35962 (trình tự xuôi GCTACTCCTGCTGACTGATAATG, được chỉ định ở đây là SEQ ID NO: 10; trình tự ngược AAGGTTGTCCAGAGCTTTACG, được chỉ định ở đây là SEQ ID NO: 11; trình tự mẫu dò TGCCCAGGAATGAGGCAGATGAG, được chỉ định ở đây là SEQ ID NO: 12) được sử dụng để đo các mức mARN. Điều chỉnh hàm lượng APOL1 mARN theo hàm lượng ARN tổng số, như đo được bằng RIBOGREEN®. Kết quả thể hiện dưới dạng phần trăm ức chế của APOL1, tương quan với tế bào đối chứng không được xử lý. Các oligonucleotit được liệt kê trong Bảng 28 được sàng lọc trong các thí nghiệm muộn.

Bảng 1

Sự ức chế của APOL1 mARN bằng gapmer 3-10-3 cEt nhắm đích SEQ ID NO: 1 và 2

Số hợp chất	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 1	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 1 Vị trí kết thúc	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 2	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 2 Vị trí kết thúc	Trình tự	% ức chế	SEQ ID NO
793406	Không có	Không có	8306	8321	GTTCAAAAGCAGCATT	83	13
903425	23	38	516	531	AAGATATACCGAGGAA	24	14
903457	124	139	617	632	TCCCCTGGCAGAGACT	54	15
903489	250	265	4543	4558	TCGCTCCAGCTTCCTC	55	16
903521	302	317	4777	4792	TTACTTTGAGGATCTC	48	17
903617	559	574	12650	12665	ACTGCTGGCCTTTATC	76	18
903649	628	643	12719	12734	GGAGCCTTCTTATGTT	8	19
903681	669	684	12760	12775	GGTGCCTTTGTGGACC	0	20

903713	740	755	12831	12846	AGACCCATGCCGACGA	30	21
903745	810	825	12901	12916	AGCGGCTGTGATTCCC	46	22
903777	849	864	12940	12955	CTTTCCGTAGTCCATG	17	23
903809	930	945	13021	13036	ACCCAAAAACTCCCTC	82	24
903841	1007	1022	13098	13113	GCACGGATGTCCTTCC	57	25
903873	1083	1098	13174	13189	GATTGGCTCAGTGACC	59	26
903905	1126	1141	13217	13232	TGGGTTCATTAACCCT	3	27
903937	1211	1226	13302	13317	ACGAGGTAGACTACAT	76	28
903969	1344	1359	13435	13450	TTCTTGGTCCGCCTGC	84	29
904001	1719	1734	13810	13825	AATGTTTGCATTTGGG	98	30
904033	1798	1813	13889	13904	GTGCTCAGCTATGGAA	90	31
904065	1925	1940	14016	14031	TAGTCTAAAGTAAACT	26	32
904097	2283	2298	14374	14389	GCTGGTTCCTTCAAGC	25	33
904129	2412	2427	14503	14518	CATTCTTCGGAGGACA	78	34

904161	2510	2525	14601	14616	TCAGGAAGCCGCTGCC	58	35
904193	2599	2614	14690	14705	ACCTGCCCTTCAGTGT	52	36
904225	2723	2738	14814	14829	CTGTTTACTTACCGGG	83	37
904257	2804	2819	14895	14910	TCAATCCTGGGCGGCG	85	38
904321	Không có	Không có	1373	1388	CATGATTGCAAAGCTG	89	39
904353	Không có	Không có	836	851	GCTTTGTGAACCCATC	58	40
904385	Không có	Không có	2479	2494	CAAGCCCAGTCCAATT	23	41
904417	Không có	Không có	2988	3003	GATGTTTGTCTTCTGG	88	42
904449	Không có	Không có	4339	4354	GCCAGTGTGTATTGCA	40	43
904481	Không có	Không có	4711	4726	ACAAATTGTGGGATCA	0	44
904513	Không có	Không có	5057	5072	CTAGGTGCCAGGGTAG	47	45

904545	Không có	Không có	5114	5129	CCCCCCCCCCGCTGAT	9	46
904577	Không có	Không có	5292	5307	GGGCCACTCAGAGCAA	0	47
904609	Không có	Không có	5357	5372	GTGGCAAAGGACAGAC	72	48
904641	Không có	Không có	5489	5504	CCCTATTGTGTGGCAG	66	49
904673	Không có	Không có	5681	5696	TTTTTCTTTGACCGGG	74	50
904705	Không có	Không có	5765	5780	CGAAGCCTCCTCCAGT	65	51
904737	Không có	Không có	5806	5821	CACCCGATAAACCTTG	67	52
904769	Không có	Không có	5861	5876	AGGCAGTTTTGTAAGT	76	53
904801	Không có	Không có	5932	5947	ATTCGGAGACCTCCCT	5	54
904833	Không	Không	5964	5979	CCTGGGCAAGGCTAAG	35	55

	có	có					
904865	Không có	Không có	6137	6152	TTACTCCACACCTTAA	39	56
904897	Không có	Không có	6205	6220	TTTGGTACAAAACTGC	71	57
904929	Không có	Không có	6260	6275	TGTCTCACTAAACCCC	69	58
904961	Không có	Không có	6328	6343	GACCAGTGAGATCCAA	85	59
904993	Không có	Không có	6401	6416	ACCACCTGTAGGGACA	50	60
905025	Không có	Không có	6541	6556	GGGTACTTCTGTTAGA	82	61
905057	Không có	Không có	6599	6614	CAGCTGTAACCCCCTG	44	62
905089	Không có	Không có	6647	6662	CAGCCCTGAAACATTC	13	63
905121	Không có	Không có	6793	6808	GCGATTGTCTTGTTTT	93	64

905153	Không có	Không có	6878	6893	GCCGTGGCAACTCTGT	0	65
905185	Không có	Không có	6994	7009	GGGTCGGCTGAGTGCT	61	66
905217	Không có	Không có	7156	7171	ACCTCCATGTTGCCTC	42	67
905249	Không có	Không có	7243	7258	GCTGGTCTTGGGCACT	34	68
905281	Không có	Không có	7338	7353	CTTATAGCTTACCTGT	27	69
905313	Không có	Không có	7474	7489	GAGTCACCGCCCAAAA	59	70
905345	Không có	Không có	7842	7857	TTGCCGTGCACACACA	19	71
905377	Không có	Không có	7937	7952	GTTTGCAGGGATCTGG	86	72
905409	Không có	Không có	8000	8015	CAAAGAACTCAAGTCA	85	73
905441	Không	Không	8087	8102	ACTGCTCCCTGTAATC	38	74

	có	có					
905473	Không có	Không có	8174	8189	TGTGTTTAGGCATTCA	87	75
905505	Không có	Không có	8321	8336	GTTATGAAATTATTGG	96	76
905537	Không có	Không có	8385	8400	ATGCCTGTTGGGTCAA	64	77
905569	Không có	Không có	8455	8470	GCACCAACATGAAGTG	71	78
905601	Không có	Không có	8625	8640	ACCCTTTTGGCACCTT	94	79
905633	Không có	Không có	8743	8758	TTCTATTAGAGGGCTA	94	80
905665	Không có	Không có	8829	8844	GCTTTAAACTCAGGTG	93	81
905697	Không có	Không có	8890	8905	GTTTTATGGAGTCATT	95	82
905729	Không có	Không có	8959	8974	GTGCATAACAGCCATT	19	83

Bảng 2

Sự ức chế của APOL1 mARN bằng gapmer 3-10-3 cEt nhắm đích SEQ ID NO: 1 và 2

Số hợp chất	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 1	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 1 Vị trí kết thúc	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 2	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 2 Vị trí kết thúc	Trình tự	% ức chế	SEQ ID NO
793406	Không có	Không có	8306	8321	GTTCAAAAGCAGCATT	85	13
903424	22	37	515	530	AGATATACCGAGGAAT	3	84
903456	79	94	572	587	GGATCCCACCTCCAGT	9	85
903488	227	242	4520	4535	ACTCCCACACCAAGGA	27	86
903520	301	316	4776	4791	TACTTTGAGGATCTCC	65	87
903616	558	573	12649	12664	CTGCTGGCCTTTATCG	0	88
903648	627	642	12718	12733	GAGCCTTCTTATGTTA	27	89
903680	668	683	12759	12774	GTGCCTTTGTGGACCT	24	90

903712	739	754	12830	12845	GACCCATGCCGACGAG	46	91
903744	809	824	12900	12915	GCGGCTGTGATTCCCA	0	92
903776	848	863	12939	12954	TTTCCGTAGTCCATGG	20	93
903808	914	929	13005	13020	ACCTCCTTCAATTTGT	61	94
903840	1006	1021	13097	13112	CACGGATGTCCTTCCC	69	95
903872	1082	1097	13173	13188	ATTGGCTCAGTGACCC	88	96
903904	1125	1140	13216	13231	GGGTTCATTAACCCTC	22	97
903936	1210	1225	13301	13316	CGAGGTAGACTACATC	63	98
903968	1343	1358	13434	13449	TCTTGGTCCGCCTGCA	66	99
904000	1717	1732	13808	13823	TGTTTGCATTTGGGTC	99	100
904032	1797	1812	13888	13903	TGCTCAGCTATGGAAA	77	101
904064	1924	1939	14015	14030	AGTCTAAAGTAAACTG	18	102
904096	2282	2297	14373	14388	CTGGTTCCTTCAAGCC	77	103
904128	2411	2426	14502	14517	ATTCTTCGGAGGACAT	71	104

904160	2508	2523	14599	14614	AGGAAGCCGCTGCCTG	0	105
904192	2596	2611	14687	14702	TGCCCTTCAGTGTTCA	47	106
904224	2722	2737	14813	14828	TGTTTACTTACCGGGT	91	107
904256	2803	2818	14894	14909	CAATCCTGGGCGGCGA	79	108
904320	Không có	Không có	1372	1387	ATGATTGCAAAGCTGG	75	109
904352	Không có	Không có	828	843	AACCCATCTGAGCTGT	34	110
904384	Không có	Không có	2476	2491	GCCCAGTCCAATTGTG	14	111
904416	Không có	Không có	2970	2985	ACTCCATGCAGCAAGG	71	112
904448	Không có	Không có	4322	4337	GTCTGCGATGTGCAGA	21	113
904480	Không có	Không có	4705	4720	TGTGGGATCAAATGTG	0	114
904512	Không có	Không có	5056	5071	TAGGTGCCAGGGTAGG	68	115

904544	Không có	Không có	5113	5128	CCCCCCCCCGCTGATT	16	116
904576	Không có	Không có	5291	5306	GGCCACTCAGAGCAAA	0	117
904608	Không có	Không có	5355	5370	GGCAAAGGACAGACCG	9	118
904640	Không có	Không có	5466	5481	CCAGGCCAGGTAGCCG	21	119
904672	Không có	Không có	5666	5681	GGGTATTTTAGATGAC	76	120
904704	Không có	Không có	5764	5779	GAAGCCTCCTCCAGTT	68	121
904736	Không có	Không có	5805	5820	ACCCGATAAACCTTGT	73	122
904768	Không có	Không có	5860	5875	GGCAGTTTTGTAAGTG	81	123
904800	Không có	Không có	5931	5946	TTCGGAGACCTCCCTA	33	124
904832	Không	Không	5963	5978	CTGGGCAAGGCTAAGT	1	125

	có	có					
904864	Không có	Không có	6136	6151	TACTCCACACCTTAAT	18	126
904896	Không có	Không có	6204	6219	TTGGTACAAAACTGCA	68	127
904928	Không có	Không có	6259	6274	GTCTCACTAAACCCCA	71	128
904960	Không có	Không có	6327	6342	ACCAGTGAGATCCAAC	87	129
904992	Không có	Không có	6377	6392	GGATGGGCCCACAGGA	39	130
905024	Không có	Không có	6540	6555	GGTACTTCTGTTAGAT	37	131
905056	Không có	Không có	6598	6613	AGCTGTAACCCCCTGA	54	132
905088	Không có	Không có	6646	6661	AGCCCTGAAACATTCC	39	133
905120	Không có	Không có	6792	6807	CGATTGTCTTGTTTTT	96	134

905152	Không có	Không có	6877	6892	CCGTGGCAACTCTGTA	22	135
905184	Không có	Không có	6992	7007	GTCGGCTGAGTGCTCT	35	136
905216	Không có	Không có	7152	7167	CCATGTTGCCTCTGTC	62	137
905248	Không có	Không có	7242	7257	CTGGTCTTGGGCACTC	25	138
905280	Không có	Không có	7336	7351	TATAGCTTACCTGTGG	59	139
905312	Không có	Không có	7472	7487	GTCACCGCCCAAAACC	51	140
905344	Không có	Không có	7840	7855	GCCGTGCACACACAAG	29	141
905376	Không có	Không có	7929	7944	GGATCTGGGAATTATG	65	142
905408	Không có	Không có	7999	8014	AAAGAACTCAAGTCAG	91	143
905440	Không	Không	8085	8100	TGCTCCCTGTAATCAC	55	144

	có	có					
905472	Không có	Không có	8173	8188	GTGTTTAGGCATTCAG	72	145
905504	Không có	Không có	8318	8333	ATGAAATTATTGGTTC	82	146
905536	Không có	Không có	8384	8399	TGCCTGTTGGGTCAAA	43	147
905568	Không có	Không có	8454	8469	CACCAACATGAAGTGA	0	148
905600	Không có	Không có	8624	8639	CCCTTTTGGCACCTTC	95	149
905632	Không có	Không có	8742	8757	TCTATTAGAGGGCTAG	57	150
905664	Không có	Không có	8828	8843	CTTTAAACTCAGGTGA	62	151
905696	Không có	Không có	8887	8902	TTATGGAGTCATTAGT	79	152
905728	Không có	Không có	8958	8973	TGCATAACAGCCATTG	0	153

Bảng 3

Sự ức chế của APOL1 mARN bằng gapmer 3-10-3 cEt nhắm đích SEQ ID NO: 1 và 2

Số hợp chất	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 1	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 1 Vị trí kết thúc	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 2	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 2 Vị trí kết thúc	Trình tự	% ức chế	SEQ ID NO
793406	Không có	Không có	8306	8321	GTTCAAAAGCAGCATT	81	13
903428	26	41	519	534	CCCAAGATATACCGAG	24	154
903460	130	145	623	638	GAATCTTCCCCTGGCA	55	155
903492	255	270	Không có	Không có	CACCCTCGCTCCAGCT	44	156
903524	322	337	4797	4812	CAGCCCAGTCACCGAG	14	157
903620	562	577	12653	12668	TGTACTGCTGGCCTTT	68	158
903652	631	646	12722	12737	CACGGAGCCTTCTTAT	31	159

903684	672	687	12763	12778	GGTGGTGCCTTTGTGG	0	160
903716	743	758	12834	12849	GCCAGACCCATGCCGA	39	161
903748	813	828	12904	12919	CAAAGCGGCTGTGATT	21	162
903780	852	867	12943	12958	CTTCTTTCCGTAGTCC	32	163
903812	936	951	13027	13042	GTTCTCACCCAAAAAC	20	164
903844	1011	1026	13102	13117	GAGGGCACGGATGTCC	39	165
903876	1086	1101	13177	13192	TGAGATTGGCTCAGTG	64	166
903908	1129	1144	13220	13235	TGCTGGGTTCATTAAC	6	167
903940	1231	1246	13322	13337	GTAAGTGCTTTGATTC	93	168
903972	1347	1362	13438	13453	CAGTTCTTGGTCCGCC	79	169
904004	1743	1758	13834	13849	TCACCCTCTTTATCCC	76	170
904036	1801	1816	13892	13907	GCTGTGCTCAGCTATG	35	171
904068	1929	1944	14020	14035	TCTTTAGTCTAAAGTA	0	172
904100	2336	2351	14427	14442	TAACTCTTGGGCTTTC	73	173

904132	2415	2430	14506	14521	CTTCATTCTTCGGAGG	34	174
904164	2513	2528	14604	14619	TCATCAGGAAGCCGCT	73	175
904196	2613	2628	14704	14719	GGCCATGGCCCACCAC	0	176
904228	2766	2781	14857	14872	AGCTTCCTCCCAATGC	24	177
904260	2807	2822	14898	14913	AGGTCAATCCTGGGCG	58	178
904324	Không có	Không có	1376	1391	TCTCATGATTGCAAAG	69	179
904356	Không có	Không có	871	886	GTCTCAGCAGTCAAAA	62	180
904388	Không có	Không có	2518	2533	TTGGTTCCTAGAAGAA	36	181
904420	Không có	Không có	3414	3429	ACTGAGGGTATATGAA	82	182
904452	Không có	Không có	4361	4376	GTGTGATAACTAGCTG	86	183
904484	Không có	Không có	4738	4753	TTTTGTTGCACCCTTG	83	184

904516	Không có	Không có	5065	5080	GTCATTTGCTAGGTGC	90	185
904548	Không có	Không có	5173	5188	TGGTCAACCTCCTCTC	0	186
904580	Không có	Không có	5305	5320	ATACATTCCCACAGGG	22	187
904612	Không có	Không có	5393	5408	AGGGAGGTAAGGAGCG	26	188
904644	Không có	Không có	5492	5507	AGGCCCTATTGTGTGG	0	189
904676	Không có	Không có	5694	5709	ATTGGGCCTCAGATTT	57	190
904708	Không có	Không có	5768	5783	GCACGAAGCCTCCTCC	60	191
904740	Không có	Không có	5809	5824	ATTCACCCGATAAACC	47	192
904772	Không có	Không có	5870	5885	AACCCAAACAGGCAGT	69	193
904804	Không có	Không có	5935	5950	TGTATTCGGAGACCTC	47	194

904836	Không có	Không có	5967	5982	AAACCTGGGCAAGGCT	23	195
904868	Không có	Không có	6141	6156	ATGCTTACTCCACACC	75	196
904900	Không có	Không có	6211	6226	CCCATGTTTGGTACAA	54	197
904932	Không có	Không có	6263	6278	CCTTGTCTCACTAAAC	73	198
904964	Không có	Không có	6332	6347	CTAAGACCAGTGAGAT	58	199
904996	Không có	Không có	6404	6419	GAAACCACCTGTAGGG	53	200
905028	Không có	Không có	6544	6559	GATGGGTACTTCTGTT	88	201
905060	Không có	Không có	6605	6620	TTAGAACAGCTGTAAC	50	202
905092	Không có	Không có	6684	6699	GGGCTGGTGGATATAA	0	203
905124	Không	Không	6796	6811	CGAGCGATTGTCTTGT	76	204

	có	có					
905156	Không có	Không có	6881	6896	GTTGCCGTGGCAACTC	21	205
905188	Không có	Không có	7039	7054	GAGTTTTTCCTCAGTC	49	206
905220	Không có	Không có	7161	7176	GAGGCACCTCCATGTT	41	207
905252	Không có	Không có	7260	7275	CAAAGGAGATTCCTCC	35	208
905284	Không có	Không có	7342	7357	CTCCCTTATAGCTTAC	62	209
905316	Không có	Không có	7477	7492	CGAGAGTCACCGCCCA	72	210
905348	Không có	Không có	7845	7860	TTCTTGCCGTGCACAC	10	211
905380	Không có	Không có	7943	7958	CGTGTGGTTTGCAGGG	72	212
905412	Không có	Không có	8008	8023	TAGGTCTACAAAGAAC	71	213

905444	Không có	Không có	8090	8105	TGGACTGCTCCCTGTA	13	214
905476	Không có	Không có	8177	8192	AGATGTGTTTAGGCAT	96	215
905508	Không có	Không có	8330	8345	CATCATTGGGTTATGA	37	216
905540	Không có	Không có	8388	8403	CACATGCCTGTTGGGT	48	217
905572	Không có	Không có	8466	8481	TTTTCAGCTCAGCACC	49	218
905604	Không có	Không có	8633	8648	AGACTCCAACCCTTTT	53	219
905636	Không có	Không có	8746	8761	TAATTCTATTAGAGGG	83	220
905668	Không có	Không có	8833	8848	TGAAGCTTTAAACTCA	18	221
905700	Không có	Không có	8895	8910	GACTTGTTTTATGGAG	87	222
905732	Không có	Không có	8962	8977	GGAGTGCATAACAGCC	0	223

Bảng 4

Sự ức chế của APOL1 mARN bằng gapmer 3-10-3 cEt nhắm đích SEQ ID NO: 1 và 2

Số hợp chất	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 1	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 1 Vị trí kết thúc	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 2	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 2 Vị trí kết thúc	Trình tự	% ức chế	SEQ ID NO
793406	Không có	Không có	8306	8321	GTTCAAAAGCAGCATT	85	13
903429	27	42	520	535	CCCCAAGATATACCGA	0	224
903461	131	146	624	639	GGAATCTTCCCCTGGC	51	225
903493	256	271	Không có	Không có	GCACCCTCGCTCCAGC	24	226
903525	323	338	4798	4813	GCAGCCCAGTCACCGA	0	227
903621	563	578	12654	12669	CTGTACTGCTGGCCTT	87	228
903653	632	647	12723	12738	GCACGGAGCCTTCTTA	33	229

903685	673	688	12764	12779	TGGTGGTGCCTTTGTG	0	230
903717	744	759	12835	12850	TGCCAGACCCATGCCG	48	231
903749	817	832	12908	12923	CGGTCAAAGCGGCTGT	71	232
903781	853	868	12944	12959	ACTTCTTTCCGTAGTC	6	233
903813	940	955	13031	13046	ATATGTTCTCACCCAA	77	234
903845	1012	1027	13103	13118	TGAGGGCACGGATGTC	67	235
903877	1090	1105	13181	13196	CAGCTGAGATTGGCTC	19	236
903909	1130	1145	13221	13236	ATGCTGGGTTCATTAA	28	237
903941	1233	1248	13324	13339	ATGTAAGTGCTTTGAT	74	238
903973	1348	1363	13439	13454	ACAGTTCTTGGTCCGC	92	239
904005	1744	1759	13835	13850	CTCACCCTCTTTATCC	50	240
904037	1827	1842	13918	13933	CTGCCATCTGCATTAA	54	241
904069	1942	1957	14033	14048	CCCCCCAATATATTCT	67	242
904101	2340	2355	14431	14446	GTTCTAACTCTTGGGC	90	243

904133	2416	2431	14507	14522	ACTTCATTCTTCGGAG	27	244
904165	2514	2529	14605	14620	ATCATCAGGAAGCCGC	92	245
904197	2614	2629	14705	14720	TGGCCATGGCCCACCA	10	246
904229	2767	2782	14858	14873	GAGCTTCCTCCCAATG	0	247
904261	2839	2854	14930	14945	ATGAGTAGGTGAGTTT	84	248
904325	Không có	Không có	1378	1393	AATCTCATGATTGCAA	70	249
904357	Không có	Không có	872	887	TGTCTCAGCAGTCAAA	69	250
904389	Không có	Không có	2519	2534	TTTGGTTCCTAGAAGA	25	251
904421	Không có	Không có	3417	3432	ACAACTGAGGGTATAT	80	252
904453	Không có	Không có	4366	4381	AGCATGTGTGATAACT	88	253
904485	Không có	Không có	4818	4833	TACCTGGGTCCATGGT	6	254

904517	Không có	Không có	5067	5082	GAGTCATTTGCTAGGT	90	255
904549	Không có	Không có	5175	5190	GCTGGTCAACCTCCTC	40	256
904581	Không có	Không có	5306	5321	GATACATTCCCACAGG	60	257
904613	Không có	Không có	5394	5409	AAGGGAGGTAAGGAGC	15	258
904645	Không có	Không có	5493	5508	GAGGCCCTATTGTGTG	13	259
904677	Không có	Không có	5695	5710	TATTGGGCCTCAGATT	17	260
904709	Không có	Không có	5769	5784	AGCACGAAGCCTCCTC	60	261
904741	Không có	Không có	5813	5828	TCATATTCACCCGATA	76	262
904773	Không có	Không có	5872	5887	TAAACCCAAACAGGCA	76	263
904805	Không có	Không có	5936	5951	CTGTATTCGGAGACCT	54	264

904837	Không có	Không có	5970	5985	CAAAAACCTGGGCAAG	56	265
904869	Không có	Không có	6142	6157	TATGCTTACTCCACAC	57	266
904901	Không có	Không có	6213	6228	TGCCCATGTTTGGTAC	7	267
904933	Không có	Không có	6265	6280	CTCCTTGTCTCACTAA	50	268
904965	Không có	Không có	6333	6348	GCTAAGACCAGTGAGA	67	269
904997	Không có	Không có	6405	6420	TGAAACCACCTGTAGG	38	270
905029	Không có	Không có	6545	6560	AGATGGGTACTTCTGT	89	271
905061	Không có	Không có	6607	6622	CTTTAGAACAGCTGTA	57	272
905093	Không có	Không có	6698	6713	TTCTTGATGTGGTGGG	92	273
905125	Không có	Không có	6797	6812	GCGAGCGATTGTCTTG	59	274

905157	Không có	Không có	6882	6897	GGTTGCCGTGGCAACT	0	275
905189	Không có	Không có	7043	7058	GGGAGAGTTTTTCCTC	14	276
905221	Không có	Không có	7162	7177	TGAGGCACCTCCATGT	0	277
905253	Không có	Không có	7261	7276	GCAAAGGAGATTCCTC	61	278
905285	Không có	Không có	7343	7358	TCTCCCTTATAGCTTA	71	279
905317	Không có	Không có	7478	7493	GCGAGAGTCACCGCCC	0	280
905349	Không có	Không có	7846	7861	TTTCTTGCCGTGCACA	17	281
905381	Không có	Không có	7957	7972	AGCTGCCACCAAAACG	25	282
905413	Không có	Không có	8009	8024	GTAGGTCTACAAAGAA	79	283
905445	Không có	Không có	8091	8106	CTGGACTGCTCCCTGT	20	284

905477	Không có	Không có	8178	8193	CAGATGTGTTTAGGCA	97	285
905509	Không có	Không có	8331	8346	ACATCATTGGGTTATG	82	286
905541	Không có	Không có	8389	8404	CCACATGCCTGTTGGG	1	287
905573	Không có	Không có	8472	8487	GAATCCTTTTCAGCTC	63	288
905605	Không có	Không có	8634	8649	CAGACTCCAACCCTTT	49	289
905637	Không có	Không có	8747	8762	CTAATTCTATTAGAGG	35	290
905669	Không có	Không có	8835	8850	GCTGAAGCTTTAAACT	7	291
905701	Không có	Không có	8899	8914	GTGGGACTTGTTTTAT	72	292
905733	Không có	Không có	8963	8978	GGGAGTGCATAACAGC	30	293

Bảng 5

Sự ức chế của APOL1 mARN bằng gapmer 3-10-3 cEt nhắm đích SEQ ID NO: 1 và 2

Số hợp chất	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 1	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 1 Vị trí kết thúc	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 2	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 2 Vị trí kết thúc	Trình tự	% ức chế	SEQ ID NO
793406	Không có	Không có	8306	8321	GTTCAAAAGCAGCATT	85	13
903430	28	43	521	536	TCCCCAAGATATACCG	0	294
903462	132	147	625	640	AGGAATCTTCCCCTGG	0	295
903494	257	272	Không có	Không có	TGCACCCTCGCTCCAG	6	296
903526	324	339	4799	4814	AGCAGCCCAGTCACCG	0	297
903622	564	579	12655	12670	TCTGTACTGCTGGCCT	46	298
903654	633	648	12724	12739	GGCACGGAGCCTTCTT	13	299

903686	674	689	12765	12780	ATGGTGGTGCCTTTGT	0	300
903718	745	760	12836	12851	GTGCCAGACCCATGCC	32	301
903750	818	833	12909	12924	CCGGTCAAAGCGGCTG	0	302
903782	854	869	12945	12960	CACTTCTTTCCGTAGT	0	303
903814	941	956	13032	13047	GATATGTTCTCACCCA	94	304
903846	1013	1028	13104	13119	CTGAGGGCACGGATGT	65	305
903878	1091	1106	13182	13197	TCAGCTGAGATTGGCT	0	306
903910	1131	1146	13222	13237	GATGCTGGGTTCATTA	0	307
903942	1235	1250	13326	13341	TCATGTAAGTGCTTTG	85	308
903974	1349	1364	13440	13455	CACAGTTCTTGGTCCG	89	309
904006	1747	1762	13838	13853	TACCTCACCCTCTTTA	66	310
904038	1828	1843	13919	13934	ACTGCCATCTGCATTA	0	311
904070	1943	1958	14034	14049	GCCCCCCAATATATTC	29	312
904102	2341	2356	14432	14447	TGTTCTAACTCTTGGG	90	313

904134	2417	2432	14508	14523	GACTTCATTCTTCGGA	85	314
904166	2515	2530	14606	14621	CATCATCAGGAAGCCG	88	315
904198	2615	2630	14706	14721	ATGGCCATGGCCCACC	0	316
904230	2768	2783	14859	14874	TGAGCTTCCTCCCAAT	35	317
904262	2840	2855	14931	14946	GATGAGTAGGTGAGTT	82	318
904326	Không có	Không có	1379	1394	GAATCTCATGATTGCA	68	319
904358	Không có	Không có	919	934	AGATGGGCACCCCCAA	3	320
904390	Không có	Không có	2533	2548	TTCCGGGAAGTGACTT	27	321
904422	Không có	Không có	3539	3554	AACACCAATTAGTACA	64	322
904454	Không có	Không có	4384	4399	CAATGACCAGGGCCTG	30	323
904486	Không có	Không có	4822	4837	AGCCTACCTGGGTCCA	0	324

904518	Không có	Không có	5068	5083	TGAGTCATTTGCTAGG	48	325
904550	Không có	Không có	5194	5209	GAGGTGACAGGTCGGG	33	326
904582	Không có	Không có	5307	5322	CGATACATTCCCACAG	29	327
904614	Không có	Không có	5406	5421	ATGGTACAGGAGAAGG	89	328
904646	Không có	Không có	5494	5509	GGAGGCCCTATTGTGT	10	329
904678	Không có	Không có	5696	5711	CTATTGGGCCTCAGAT	49	330
904710	Không có	Không có	5771	5786	ATAGCACGAAGCCTCC	72	331
904742	Không có	Không có	5814	5829	TTCATATTCACCCGAT	66	332
904774	Không có	Không có	5873	5888	GTAAACCCAAACAGGC	71	333
904806	Không có	Không có	5937	5952	CCTGTATTCGGAGACC	66	334

904838	Không có	Không có	5972	5987	ATCAAAAACCTGGGCA	75	335
904870	Không có	Không có	6143	6158	TTATGCTTACTCCACA	71	336
904902	Không có	Không có	6214	6229	ATGCCCATGTTTGGTA	0	337
904934	Không có	Không có	6266	6281	CCTCCTTGTCTCACTA	0	338
904966	Không có	Không có	6334	6349	AGCTAAGACCAGTGAG	21	339
904998	Không có	Không có	6406	6421	CTGAAACCACCTGTAG	47	340
905030	Không có	Không có	6546	6561	CAGATGGGTACTTCTG	41	341
905062	Không có	Không có	6609	6624	GCCTTTAGAACAGCTG	23	342
905094	Không có	Không có	6700	6715	ATTTCTTGATGTGGTG	98	343
905126	Không có	Không có	6798	6813	GGCGAGCGATTGTCTT	84	344

905158	Không có	Không có	6883	6898	TGGTTGCCGTGGCAAC	0	345
905190	Không có	Không có	7059	7074	ATCATCTTGTTTTGGG	80	346
905222	Không có	Không có	7163	7178	TTGAGGCACCTCCATG	0	347
905254	Không có	Không có	7263	7278	ATGCAAAGGAGATTCC	28	348
905286	Không có	Không có	7344	7359	TTCTCCCTTATAGCTT	33	349
905318	Không có	Không có	7479	7494	AGCGAGAGTCACCGCC	4	350
905350	Không có	Không có	7847	7862	GTTTCTTGCCGTGCAC	22	351
905382	Không có	Không có	7960	7975	GTCAGCTGCCACCAAA	76	352
905414	Không có	Không có	8010	8025	GGTAGGTCTACAAAGA	78	353
905446	Không có	Không có	8095	8110	GAGGCTGGACTGCTCC	0	354

905478	Không có	Không có	8179	8194	CCAGATGTGTTTAGGC	87	355
905510	Không có	Không có	8332	8347	CACATCATTGGGTTAT	92	356
905542	Không có	Không có	8390	8405	GCCACATGCCTGTTGG	0	357
905574	Không có	Không có	8481	8496	GAGAGGAATGAATCCT	37	358
905606	Không có	Không có	8644	8659	GAGTCCTCCCCAGACT	0	359
905638	Không có	Không có	8750	8765	GCTCTAATTCTATTAG	0	360
905670	Không có	Không có	8836	8851	TGCTGAAGCTTTAAAC	13	361
905702	Không có	Không có	8900	8915	TGTGGGACTTGTTTTA	64	362
905734	Không có	Không có	8965	8980	GTGGGAGTGCATAACA	0	363

Bảng 6

Sự ức chế của APOL1 mARN bằng gapmer 3-10-3 cEt nhắm đích SEQ ID NO: 1 và 2

Số hợp chất	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 1	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 1 Vị trí kết thúc	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 2	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 2 Vị trí kết thúc	Trình tự	% ức chế	SEQ ID NO
793406	Không có	Không có	8306	8321	GTTCAAAAGCAGCATT	80	13
903431	29	44	522	537	GTCCCCAAGATATACC	2	364
903463	135	150	628	643	CCAAGGAATCTTCCCC	53	365
903495	258	273	Không có	Không có	TTGCACCCTCGCTCCA	25	366
903527	329	344	4804	4819	GTGCCAGCAGCCCAGT	0	367
903623	565	580	12656	12671	TTCTGTACTGCTGGCC	15	368
903655	634	649	12725	12740	GGGCACGGAGCCTTCT	0	369

903687	675	690	12766	12781	GATGGTGGTGCCTTTG	0	370
903719	746	761	12837	12852	GGTGCCAGACCCATGC	0	371
903751	819	834	12910	12925	CCCGGTCAAAGCGGCT	0	372
903783	855	870	12946	12961	CCACTTCTTTCCGTAG	51	373
903815	946	961	13037	13052	AGTTGGATATGTTCTC	81	374
903847	1014	1029	13105	13120	TCTGAGGGCACGGATG	24	375
903879	1092	1107	13183	13198	TTCAGCTGAGATTGGC	49	376
903911	1132	1147	13223	13238	GGATGCTGGGTTCATT	41	377
903943	1236	1251	13327	13342	CTCATGTAAGTGCTTT	81	378
903975	1351	1366	13442	13457	GTCACAGTTCTTGGTC	54	379
904007	1748	1763	13839	13854	TTACCTCACCCTCTTT	64	380
904039	1829	1844	13920	13935	CACTGCCATCTGCATT	57	381
904071	1944	1959	14035	14050	GGCCCCCCAATATATT	0	382
904103	2342	2357	14433	14448	CTGTTCTAACTCTTGG	93	383

904135	2418	2433	14509	14524	AGACTTCATTCTTCGG	69	384
904167	2516	2531	14607	14622	CCATCATCAGGAAGCC	87	385
904199	2620	2635	14711	14726	GGACCATGGCCATGGC	0	386
904231	2772	2787	14863	14878	GATCTGAGCTTCCTCC	44	387
904263	2841	2856	14932	14947	TGATGAGTAGGTGAGT	81	388
904327	Không có	Không có	1380	1395	TGAATCTCATGATTGC	75	389
904359	Không có	Không có	1002	1017	GTGTGGCCTGGCCATA	0	390
904391	Không có	Không có	2544	2559	CGGTTGGTCAATTCCG	0	391
904423	Không có	Không có	3741	3756	CAGAGGCTATCAACAA	90	392
904455	Không có	Không có	4391	4406	GTTCTGACAATGACCA	50	393
904487	Không có	Không có	4830	4845	AGGAGGTGAGCCTACC	0	394

904519	Không có	Không có	5069	5084	TTGAGTCATTTGCTAG	47	395
904551	Không có	Không có	5196	5211	GGGAGGTGACAGGTCG	36	396
904583	Không có	Không có	5309	5324	CCCGATACATTCCCAC	50	397
904615	Không có	Không có	5407	5422	CATGGTACAGGAGAAG	32	398
904647	Không có	Không có	5495	5510	GGGAGGCCCTATTGTG	14	399
904679	Không có	Không có	5697	5712	TCTATTGGGCCTCAGA	15	400
904711	Không có	Không có	5772	5787	CATAGCACGAAGCCTC	70	401
904743	Không có	Không có	5815	5830	TTTCATATTCACCCGA	87	402
904775	Không có	Không có	5874	5889	GGTAAACCCAAACAGG	54	403
904807	Không có	Không có	5938	5953	ACCTGTATTCGGAGAC	58	404

904839	Không có	Không có	5974	5989	GCATCAAAAACCTGGG	52	405
904871	Không có	Không có	6144	6159	CTTATGCTTACTCCAC	85	406
904903	Không có	Không có	6215	6230	TATGCCCATGTTTGGT	51	407
904935	Không có	Không có	6268	6283	ACCCTCCTTGTCTCAC	37	408
904967	Không có	Không có	6335	6350	CAGCTAAGACCAGTGA	65	409
904999	Không có	Không có	6407	6422	GCTGAAACCACCTGTA	66	410
905031	Không có	Không có	6547	6562	TCAGATGGGTACTTCT	89	411
905063	Không có	Không có	6610	6625	GGCCTTTAGAACAGCT	0	412
905095	Không có	Không có	6702	6717	GTATTTCTTGATGTGG	98	413
905127	Không có	Không có	6799	6814	GGGCGAGCGATTGTCT	16	414

905159	Không có	Không có	6884	6899	TTGGTTGCCGTGGCAA	6	415
905191	Không có	Không có	7060	7075	GATCATCTTGTTTTGG	51	416
905223	Không có	Không có	7164	7179	CTTGAGGCACCTCCAT	35	417
905255	Không có	Không có	7264	7279	CATGCAAAGGAGATTC	0	418
905287	Không có	Không có	7345	7360	ATTCTCCCTTATAGCT	15	419
905319	Không có	Không có	7480	7495	CAGCGAGAGTCACCGC	0	420
905351	Không có	Không có	7848	7863	TGTTTCTTGCCGTGCA	34	421
905383	Không có	Không có	7963	7978	GAAGTCAGCTGCCACC	87	422
905415	Không có	Không có	8011	8026	TGGTAGGTCTACAAAG	76	423
905447	Không có	Không có	8109	8124	GACCATTCCCAGCAGA	65	424

905479	Không có	Không có	8180	8195	TCCAGATGTGTTTAGG	83	425
905511	Không có	Không có	8333	8348	ACACATCATTGGGTTA	85	426
905543	Không có	Không có	8404	8419	GATCACTTCCATCTGC	0	427
905575	Không có	Không có	8492	8507	ATGGTGCTTTGGAGAG	5	428
905607	Không có	Không có	8649	8664	CAAGAGAGTCCTCCCC	57	429
905639	Không có	Không có	8751	8766	GGCTCTAATTCTATTA	0	430
905671	Không có	Không có	8862	8877	GGAATTGTGTGCCCCC	43	431
905703	Không có	Không có	8902	8917	GATGTGGGACTTGTTT	82	432
905735	Không có	Không có	8966	8981	TGTGGGAGTGCATAAC	0	433

Bảng 7

Sự ức chế của APOL1 mARN bằng gapmer 3-10-3 cEt nhắm đích SEQ ID NO: 1 và 2

Số hợp chất	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 1	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 1 Vị trí kết thúc	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 2	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 2 Vị trí kết thúc	Trình tự	% ức chế	SEQ ID NO
793406	Không có	Không có	8306	8321	GTTCAAAAGCAGCATT	86	13
903432	30	45	523	538	AGTCCCCAAGATATAC	0	434
903464	142	157	Không có	Không có	GCCTCCTCCAAGGAAT	9	435
903496	259	274	Không có	Không có	GTTGCACCCTCGCTCC	13	436
903528	331	346	4806	4821	TGGTGCCAGCAGCCCA	0	437
903624	566	581	12657	12672	TTTCTGTACTGCTGGC	64	438
903656	635	650	12726	12741	AGGGCACGGAGCCTTC	0	439

903688	676	691	12767	12782	CGATGGTGGTGCCTTT	0	440
903720	747	762	12838	12853	GGGTGCCAGACCCATG	5	441
903752	820	835	12911	12926	TCCCGGTCAAAGCGGC	0	442
903784	856	871	12947	12962	ACCACTTCTTTCCGTA	23	443
903816	947	962	13038	13053	AAGTTGGATATGTTCT	74	444
903848	1015	1030	13106	13121	GTCTGAGGGCACGGAT	37	445
903880	1093	1108	13184	13199	TTTCAGCTGAGATTGG	56	446
903912	1133	1148	13224	13239	AGGATGCTGGGTTCAT	66	447
903944	1237	1252	13328	13343	CCTCATGTAAGTGCTT	70	448
903976	1353	1368	13444	13459	TGGTCACAGTTCTTGG	89	449
904008	1751	1766	13842	13857	ACTTTACCTCACCCTC	80	450
904040	1830	1845	13921	13936	GCACTGCCATCTGCAT	23	451
904072	1945	1960	14036	14051	CGGCCCCCCAATATAT	0	452
904104	2343	2358	14434	14449	ACTGTTCTAACTCTTG	90	453

904136	2419	2434	14510	14525	AAGACTTCATTCTTCG	23	454
904168	2517	2532	14608	14623	ACCATCATCAGGAAGC	82	455
904200	2621	2636	14712	14727	GGGACCATGGCCATGG	74	456
904232	2773	2788	14864	14879	AGATCTGAGCTTCCTC	9	457
904264	2842	2857	14933	14948	TTGATGAGTAGGTGAG	93	458
904328	Không có	Không có	1381	1396	TTGAATCTCATGATTG	48	459
904360	Không có	Không có	1049	1064	TGTTGCCCCCATTGGG	3	460
904392	Không có	Không có	2549	2564	TCTGCCGGTTGGTCAA	18	461
904424	Không có	Không có	3753	3768	GAATGAGCAGGTCAGA	95	462
904456	Không có	Không có	4392	4407	GGTTCTGACAATGACC	37	463
904488	Không có	Không có	4831	4846	GAGGAGGTGAGCCTAC	35	464

904520	Không có	Không có	5070	5085	CTTGAGTCATTTGCTA	63	465
904552	Không có	Không có	5197	5212	CGGGAGGTGACAGGTC	41	466
904584	Không có	Không có	5310	5325	GCCCGATACATTCCCA	16	467
904616	Không có	Không có	5409	5424	CTCATGGTACAGGAGA	56	468
904648	Không có	Không có	5496	5511	AGGGAGGCCCTATTGT	14	469
904680	Không có	Không có	5698	5713	TTCTATTGGGCCTCAG	90	470
904712	Không có	Không có	5773	5788	CCATAGCACGAAGCCT	72	471
904744	Không có	Không có	5816	5831	GTTTCATATTCACCCG	95	472
904776	Không có	Không có	5875	5890	AGGTAAACCCAAACAG	59	473
904808	Không có	Không có	5939	5954	CACCTGTATTCGGAGA	16	474

904840	Không có	Không có	5975	5990	AGCATCAAAAACCTGG	88	475
904872	Không có	Không có	6145	6160	CCTTATGCTTACTCCA	92	476
904904	Không có	Không có	6216	6231	GTATGCCCATGTTTGG	34	477
904936	Không có	Không có	6269	6284	TACCCTCCTTGTCTCA	54	478
904968	Không có	Không có	6336	6351	TCAGCTAAGACCAGTG	89	479
905000	Không có	Không có	6409	6424	TTGCTGAAACCACCTG	74	480
905032	Không có	Không có	6548	6563	ATCAGATGGGTACTTC	94	481
905064	Không có	Không có	6611	6626	AGGCCTTTAGAACAGC	26	482
905096	Không có	Không có	6714	6729	CACTAAATCTGTGTAT	8	483
905128	Không có	Không có	6800	6815	TGGGCGAGCGATTGTC	87	484

905160	Không có	Không có	6885	6900	CTTGGTTGCCGTGGCA	27	485
905192	Không có	Không có	7076	7091	CTGTTATTAAACCACA	67	486
905224	Không có	Không có	7165	7180	CCTTGAGGCACCTCCA	35	487
905256	Không có	Không có	7265	7280	CCATGCAAAGGAGATT	68	488
905288	Không có	Không có	7346	7361	CATTCTCCCTTATAGC	42	489
905320	Không có	Không có	7481	7496	ACAGCGAGAGTCACCG	78	490
905352	Không có	Không có	7849	7864	TTGTTTCTTGCCGTGC	57	491
905384	Không có	Không có	7964	7979	TGAAGTCAGCTGCCAC	79	492
905416	Không có	Không có	8012	8027	ATGGTAGGTCTACAAA	64	493
905448	Không có	Không có	8115	8130	ATTCCTGACCATTCCC	75	494

905480	Không có	Không có	8181	8196	ATCCAGATGTGTTTAG	86	495
905512	Không có	Không có	8334	8349	AACACATCATTGGGTT	27	496
905544	Không có	Không có	8405	8420	TGATCACTTCCATCTG	0	497
905576	Không có	Không có	8493	8508	CATGGTGCTTTGGAGA	40	498
905608	Không có	Không có	8659	8674	CATAAGCCAGCAAGAG	40	499
905640	Không có	Không có	8752	8767	GGGCTCTAATTCTATT	0	500
905672	Không có	Không có	8863	8878	GGGAATTGTGTGCCCC	24	501
905704	Không có	Không có	8903	8918	TGATGTGGGACTTGTT	92	502
905736	Không có	Không có	8967	8982	GTGTGGGAGTGCATAA	0	503

Bảng 8

Sự ức chế của APOL1 mARN bằng gapmer 3-10-3 cEt nhắm đích SEQ ID NO: 1 và 2

Số hợp chất	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 1	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 1 Vị trí kết thúc	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 2	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 2 Vị trí kết thúc	Trình tự	% ức chế	SEQ ID NO
793406	Không có	Không có	8306	8321	GTTCAAAAGCAGCATT	80	13
903433	31	46	524	539	CAGTCCCCAAGATATA	24	504
903465	144	159	Không có	Không có	GGGCCTCCTCCAAGGA	0	505
903497	260	275	Không có	Không có	TGTTGCACCCTCGCTC	42	506
903529	332	347	4807	4822	ATGGTGCCAGCAGCCC	0	507
903625	567	582	12658	12673	GTTTCTGTACTGCTGG	72	508
903657	636	651	12727	12742	AAGGGCACGGAGCCTT	61	509

903689	677	692	12768	12783	GCGATGGTGGTGCCTT	32	510
903721	748	763	12839	12854	AGGGTGCCAGACCCAT	0	511
903753	821	836	12912	12927	ATCCCGGTCAAAGCGG	0	512
903785	857	872	12948	12963	CACCACTTCTTTCCGT	22	513
903817	949	964	13040	13055	GAAAGTTGGATATGTT	83	514
903849	1016	1031	13107	13122	CGTCTGAGGGCACGGA	15	515
903881	1094	1109	13185	13200	CTTTCAGCTGAGATTG	57	516
903913	1134	1149	13225	13240	CAGGATGCTGGGTTCA	76	517
903945	1238	1253	13329	13344	CCCTCATGTAAGTGCT	67	518
903977	1354	1369	13445	13460	GTGGTCACAGTTCTTG	0	519
904009	1752	1767	13843	13858	AACTTTACCTCACCCT	87	520
904041	1838	1853	13929	13944	TCCTTGCTGCACTGCC	94	521
904073	1946	1961	14037	14052	CCGGCCCCCCAATATA	3	522
904105	2345	2360	14436	14451	CAACTGTTCTAACTCT	74	523

904137	2482	2497	14573	14588	GCCCCCAGGAGGACAA	5	524
904169	2518	2533	14609	14624	GACCATCATCAGGAAG	79	525
904201	2672	2687	14763	14778	CACATACTCTCTGGGA	47	526
904233	2774	2789	14865	14880	GAGATCTGAGCTTCCT	88	527
904265	2843	2858	14934	14949	CTTGATGAGTAGGTGA	78	528
904361	Không có	Không có	1052	1067	TTCTGTTGCCCCCATT	68	529
904393	Không có	Không có	2558	2573	CTGGGCGAGTCTGCCG	0	530
904425	Không có	Không có	3756	3771	GTAGAATGAGCAGGTC	97	531
904457	Không có	Không có	4426	4441	AGAGTCTATACACAGA	75	532
904489	Không có	Không có	4851	4866	GAGTAGGAACCAGCAG	84	533
904521	Không có	Không có	5071	5086	ACTTGAGTCATTTGCT	85	534

904553	Không có	Không có	5198	5213	GCGGGAGGTGACAGGT	33	535
904585	Không có	Không có	5311	5326	GGCCCGATACATTCCC	0	536
904617	Không có	Không có	5410	5425	TCTCATGGTACAGGAG	75	537
904649	Không có	Không có	5497	5512	TAGGGAGGCCCTATTG	14	538
904681	Không có	Không có	5699	5714	ATTCTATTGGGCCTCA	89	539
904713	Không có	Không có	5775	5790	CACCATAGCACGAAGC	90	540
904745	Không có	Không có	5817	5832	AGTTTCATATTCACCC	95	541
904777	Không có	Không có	5877	5892	CAAGGTAAACCCAAAC	30	542
904809	Không có	Không có	5940	5955	TCACCTGTATTCGGAG	32	543
904841	Không có	Không có	6017	6032	CTAAAAGCTGATTTGC	52	544

904873	Không có	Không có	6146	6161	TCCTTATGCTTACTCC	93	545
904905	Không có	Không có	6219	6234	CATGTATGCCCATGTT	61	546
904937	Không có	Không có	6270	6285	ATACCCTCCTTGTCTC	39	547
904969	Không có	Không có	6337	6352	TTCAGCTAAGACCAGT	89	548
905001	Không có	Không có	6410	6425	GTTGCTGAAACCACCT	64	549
905033	Không có	Không có	6549	6564	TATCAGATGGGTACTT	66	550
905065	Không có	Không có	6612	6627	GAGGCCTTTAGAACAG	0	551
905097	Không có	Không có	6715	6730	GCACTAAATCTGTGTA	24	552
905129	Không có	Không có	6801	6816	CTGGGCGAGCGATTGT	61	553
905161	Không có	Không có	6886	6901	ACTTGGTTGCCGTGGC	27	554

905193	Không có	Không có	7077	7092	CCTGTTATTAAACCAC	81	555
905225	Không có	Không có	7166	7181	TCCTTGAGGCACCTCC	32	556
905257	Không có	Không có	7266	7281	ACCATGCAAAGGAGAT	30	557
905289	Không có	Không có	7347	7362	GCATTCTCCCTTATAG	75	558
905321	Không có	Không có	7482	7497	GACAGCGAGAGTCACC	29	559
905353	Không có	Không có	7850	7865	ATTGTTTCTTGCCGTG	55	560
905385	Không có	Không có	7967	7982	TCCTGAAGTCAGCTGC	56	561
905417	Không có	Không có	8013	8028	AATGGTAGGTCTACAA	85	562
905449	Không có	Không có	8116	8131	TATTCCTGACCATTCC	77	563
905481	Không có	Không có	8182	8197	AATCCAGATGTGTTTA	81	564

905513	Không có	Không có	8336	8351	TCAACACATCATTGGG	88	565
905545	Không có	Không có	8406	8421	GTGATCACTTCCATCT	84	566
905577	Không có	Không có	8494	8509	CCATGGTGCTTTGGAG	4	567
905609	Không có	Không có	8660	8675	CCATAAGCCAGCAAGA	53	568
905641	Không có	Không có	8753	8768	AGGGCTCTAATTCTAT	0	569
905673	Không có	Không có	8864	8879	AGGGAATTGTGTGCCC	11	570
905705	Không có	Không có	8904	8919	GTGATGTGGGACTTGT	80	571
905737	Không có	Không có	8968	8983	AGTGTGGGAGTGCATA	0	572

Bảng 9

Sự ức chế của APOL1 mARN bằng gapmer 3-10-3 cEt nhắm đích SEQ ID NO: 1 và 2

Số hợp chất	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 1	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 1 Vị trí kết thúc	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 2	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 2 Vị trí kết thúc	Trình tự	% ức chế	SEQ ID NO
793406	Không có	Không có	8306	8321	GTTCAAAAGCAGCATT	83	13
903434	32	47	525	540	CCAGTCCCCAAGATAT	31	573
903466	152	167	2362	2377	TCGCTGCAGGGCCTCC	26	574
903498	261	276	Không có	Không có	TTGTTGCACCCTCGCT	61	575
903530	343	358	Không có	Không có	TCTCTGGGTCCATGGT	0	576
903626	568	583	12659	12674	AGTTTCTGTACTGCTG	58	577
903658	637	652	12728	12743	CAAGGGCACGGAGCCT	1	578

903690	678	693	12769	12784	GGCGATGGTGGTGCCT	17	579
903722	756	771	12847	12862	CTCTGTGAAGGGTGCC	39	580
903754	822	837	12913	12928	AATCCCGGTCAAAGCG	21	581
903786	858	873	12949	12964	CCACCACTTCTTTCCG	48	582
903818	966	981	13057	13072	ATTGCCAGCTAAGGAA	51	583
903850	1030	1045	13121	13136	GATTGGCTCTGGCTCG	56	584
903882	1095	1110	13186	13201	GCTTTCAGCTGAGATT	6	585
903914	1152	1167	13243	13258	GACTCCTCTGCTCATT	84	586
903946	1239	1254	13330	13345	CCCCTCATGTAAGTGC	43	587
903978	1359	1374	13450	13465	GCCCTGTGGTCACAGT	31	588
904010	1753	1768	13844	13859	AAACTTTACCTCACCC	71	589
904042	1840	1855	13931	13946	TCTCCTTGCTGCACTG	92	590
904074	1947	1962	14038	14053	CCCGGCCCCCCAATAT	0	591
904106	2346	2361	14437	14452	CCAACTGTTCTAACTC	89	592

904138	2484	2499	14575	14590	ATGCCCCCAGGAGGAC	29	593
904170	2522	2537	14613	14628	CAATGACCATCATCAG	45	594
904202	2673	2688	14764	14779	TCACATACTCTCTGGG	79	595
904234	2775	2790	14866	14881	AGAGATCTGAGCTTCC	74	596
904266	2844	2859	14935	14950	GCTTGATGAGTAGGTG	54	597
904298	Không có	Không có	2349	2364	TCCTCCTTGAGCAGGA	29	598
904362	Không có	Không có	1077	1092	TGAACTCCTTGTACCT	51	599
904394	Không có	Không có	2565	2580	GTCCTCCCTGGGCGAG	33	600
904426	Không có	Không có	3793	3808	CCACATTTGAGATTAT	88	601
904458	Không có	Không có	4457	4472	CGGGCAGCCATCTGAT	0	602
904490	Không có	Không có	4870	4885	CACCCTCCATTCTAAG	0	603

904522	Không có	Không có	5072	5087	CACTTGAGTCATTTGC	84	604
904554	Không có	Không có	5199	5214	AGCGGGAGGTGACAGG	34	605
904586	Không có	Không có	5312	5327	AGGCCCGATACATTCC	26	606
904618	Không có	Không có	5411	5426	TTCTCATGGTACAGGA	65	607
904650	Không có	Không có	5498	5513	TTAGGGAGGCCCTATT	6	608
904682	Không có	Không có	5700	5715	AATTCTATTGGGCCTC	64	609
904714	Không có	Không có	5776	5791	TCACCATAGCACGAAG	86	610
904746	Không có	Không có	5819	5834	GCAGTTTCATATTCAC	96	611
904778	Không có	Không có	5887	5902	GATTTTCCAACAAGGT	84	612
904810	Không có	Không có	5941	5956	CTCACCTGTATTCGGA	27	613

904842	Không có	Không có	6020	6035	GCACTAAAAGCTGATT	70	614
904874	Không có	Không có	6150	6165	GAAATCCTTATGCTTA	69	615
904906	Không có	Không có	6220	6235	CCATGTATGCCCATGT	79	616
904938	Không có	Không có	6271	6286	CATACCCTCCTTGTCT	21	617
904970	Không có	Không có	6339	6354	AATTCAGCTAAGACCA	77	618
905002	Không có	Không có	6411	6426	AGTTGCTGAAACCACC	68	619
905034	Không có	Không có	6550	6565	ATATCAGATGGGTACT	74	620
905066	Không có	Không có	6613	6628	CGAGGCCTTTAGAACA	19	621
905098	Không có	Không có	6716	6731	GGCACTAAATCTGTGT	0	622
905130	Không có	Không có	6802	6817	GCTGGGCGAGCGATTG	39	623

905162	Không có	Không có	6887	6902	GACTTGGTTGCCGTGG	79	624
905194	Không có	Không có	7078	7093	GCCTGTTATTAAACCA	52	625
905226	Không có	Không có	7167	7182	ATCCTTGAGGCACCTC	64	626
905258	Không có	Không có	7268	7283	CTACCATGCAAAGGAG	38	627
905290	Không có	Không có	7348	7363	TGCATTCTCCCTTATA	19	628
905322	Không có	Không có	7483	7498	AGACAGCGAGAGTCAC	1	629
905354	Không có	Không có	7851	7866	AATTGTTTCTTGCCGT	41	630
905386	Không có	Không có	7973	7988	GATTACTCCTGAAGTC	53	631
905418	Không có	Không có	8015	8030	ATAATGGTAGGTCTAC	87	632
905450	Không có	Không có	8117	8132	ATATTCCTGACCATTC	72	633

905482	Không có	Không có	8183	8198	GAATCCAGATGTGTTT	80	634
905514	Không có	Không có	8337	8352	ATCAACACATCATTGG	62	635
905546	Không có	Không có	8407	8422	AGTGATCACTTCCATC	0	636
905578	Không có	Không có	8495	8510	GCCATGGTGCTTTGGA	0	637
905610	Không có	Không có	8663	8678	CTTCCATAAGCCAGCA	48	638
905642	Không có	Không có	8754	8769	TAGGGCTCTAATTCTA	32	639
905674	Không có	Không có	8865	8880	GAGGGAATTGTGTGCC	58	640
905706	Không có	Không có	8905	8920	TGTGATGTGGGACTTG	82	641
905738	Không có	Không có	8969	8984	AAGTGTGGGAGTGCAT	0	642

Bảng 10

Sự ức chế của APOL1 mARN bằng gapmer 3-10-3 cEt nhắm đích SEQ ID NO: 1 và 2

Số hợp chất	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 1	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 1 Vị trí kết thúc	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 2	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 2 Vị trí kết thúc	Trình tự	% ức chế	SEQ ID NO
793406	Không có	Không có	8306	8321	GTTCAAAAGCAGCATT	84	13
903435	39	54	532	547	AGGTCCTCCAGTCCCC	0	643
903467	153	168	2363	2378	GTCGCTGCAGGGCCTC	4	644
903499	262	277	Không có	Không có	TTTGTTGCACCCTCGC	91	645
903531	345	360	Không có	Không có	GCTCTCTGGGTCCATG	8	646
903627	569	584	12660	12675	CAGTTTCTGTACTGCT	14	647
903659	638	653	12729	12744	GCAAGGGCACGGAGCC	0	648

903691	679	694	12770	12785	TGGCGATGGTGGTGCC	0	649
903723	757	772	12848	12863	CCTCTGTGAAGGGTGC	24	650
903755	823	838	12914	12929	TAATCCCGGTCAAAGC	18	651
903787	861	876	12952	12967	TGTCCACCACTTCTTT	49	652
903819	967	982	13058	13073	TATTGCCAGCTAAGGA	33	653
903851	1031	1046	13122	13137	AGATTGGCTCTGGCTC	87	654
903883	1096	1111	13187	13202	CGCTTTCAGCTGAGAT	0	655
903915	1156	1171	13247	13262	GCTTGACTCCTCTGCT	6	656
903947	1240	1255	13331	13346	CCCCCTCATGTAAGTG	25	657
903979	1380	1395	13471	13486	ATCTCTCCTGGTGGCT	82	658
904011	1754	1769	13845	13860	TAAACTTTACCTCACC	65	659
904043	1841	1856	13932	13947	TTCTCCTTGCTGCACT	89	660
904075	1948	1963	14039	14054	ACCCGGCCCCCCAATA	13	661
904107	2347	2362	14438	14453	TCCAACTGTTCTAACT	66	662

904139	2485	2500	14576	14591	TATGCCCCCAGGAGGA	24	663
904171	2525	2540	14616	14631	CCCCAATGACCATCAT	27	664
904203	2678	2693	14769	14784	GGTTCTCACATACTCT	96	665
904235	2776	2791	14867	14882	TAGAGATCTGAGCTTC	43	666
904267	2845	2860	14936	14951	AGCTTGATGAGTAGGT	0	667
904299	Không có	Không có	2352	2367	GCCTCCTCCTTGAGCA	0	668
904363	Không có	Không có	1086	1101	GATGACCTCTGAACTC	65	669
904395	Không có	Không có	2566	2581	GGTCCTCCCTGGGCGA	7	670
904427	Không có	Không có	3795	3810	GCCCACATTTGAGATT	23	671
904459	Không có	Không có	4461	4476	AGGACGGGCAGCCATC	9	672
904491	Không có	Không có	4871	4886	CCACCCTCCATTCTAA	11	673

904523	Không có	Không có	5073	5088	CCACTTGAGTCATTTG	89	674
904555	Không có	Không có	5200	5215	GAGCGGGAGGTGACAG	16	675
904587	Không có	Không có	5313	5328	CAGGCCCGATACATTC	8	676
904619	Không có	Không có	5412	5427	ATTCTCATGGTACAGG	92	677
904651	Không có	Không có	5499	5514	CTTAGGGAGGCCCTAT	3	678
904683	Không có	Không có	5701	5716	AAATTCTATTGGGCCT	19	679
904715	Không có	Không có	5777	5792	TTCACCATAGCACGAA	24	680
904747	Không có	Không có	5826	5841	CCTTACTGCAGTTTCA	91	681
904779	Không có	Không có	5889	5904	GGGATTTTCCAACAAG	42	682
904811	Không có	Không có	5942	5957	TCTCACCTGTATTCGG	28	683

904843	Không có	Không có	6021	6036	TGCACTAAAAGCTGAT	21	684
904875	Không có	Không có	6152	6167	CAGAAATCCTTATGCT	25	685
904907	Không có	Không có	6221	6236	TCCATGTATGCCCATG	77	686
904939	Không có	Không có	6279	6294	CACTCAATCATACCCT	43	687
904971	Không có	Không có	6340	6355	CAATTCAGCTAAGACC	54	688
905003	Không có	Không có	6413	6428	GGAGTTGCTGAAACCA	35	689
905035	Không có	Không có	6551	6566	CATATCAGATGGGTAC	65	690
905067	Không có	Không có	6614	6629	ACGAGGCCTTTAGAAC	49	691
905099	Không có	Không có	6720	6735	CTCTGGCACTAAATCT	38	692
905131	Không có	Không có	6803	6818	GGCTGGGCGAGCGATT	44	693

905163	Không có	Không có	6888	6903	TGACTTGGTTGCCGTG	67	694
905195	Không có	Không có	7079	7094	GGCCTGTTATTAAACC	2	695
905227	Không có	Không có	7168	7183	GATCCTTGAGGCACCT	4	696
905259	Không có	Không có	7269	7284	ACTACCATGCAAAGGA	38	697
905291	Không có	Không có	7379	7394	CTCCTTATGTTTTGAA	81	698
905323	Không có	Không có	7484	7499	CAGACAGCGAGAGTCA	22	699
905355	Không có	Không có	7852	7867	AAATTGTTTCTTGCCG	46	700
905387	Không có	Không có	7974	7989	GGATTACTCCTGAAGT	33	701
905419	Không có	Không có	8016	8031	AATAATGGTAGGTCTA	82	702
905451	Không có	Không có	8118	8133	TATATTCCTGACCATT	63	703

905483	Không có	Không có	8184	8199	GGAATCCAGATGTGTT	86	704
905515	Không có	Không có	8338	8353	TATCAACACATCATTG	37	705
905547	Không có	Không có	8408	8423	CAGTGATCACTTCCAT	38	706
905579	Không có	Không có	8516	8531	ACATTGAAACACCAGG	92	707
905611	Không có	Không có	8664	8679	GCTTCCATAAGCCAGC	35	708
905643	Không có	Không có	8755	8770	GTAGGGCTCTAATTCT	56	709
905675	Không có	Không có	8866	8881	AGAGGGAATTGTGTGC	78	710
905707	Không có	Không có	8906	8921	CTGTGATGTGGGACTT	91	711
905739	Không có	Không có	8970	8985	AAAGTGTGGGAGTGCA	0	712

Bảng 11

Sự ức chế của APOL1 mARN bằng gapmer 3-10-3 cEt nhắm đích SEQ ID NO: 1 và 2

Số hợp chất	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 1	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 1 Vị trí kết thúc	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 2	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 2 Vị trí kết thúc	Trình tự	% ức chế	SEQ ID NO
793406	Không có	Không có	8306	8321	GTTCAAAAGCAGCATT	93	13
903414	12	27	505	520	AGGAATTCGAAAGGGA	0	713
903446	52	67	545	560	ATAATAACCAGACAGG	48	714
903478	206	221	Không có	Không có	GCACTCATCCAGATGC	29	715
903510	288	303	4763	4778	TCCAGTATCTGTCCCA	57	716
903542	397	412	9060	9075	GTGTGCTCACTTTTTC	91	717
903638	615	630	12706	12721	GTTATCCTCAAGCTCA	81	718

903670	656	671	12747	12762	ACCTTCTGAACCCCAT	85	719
903702	729	744	12820	12835	GACGAGGGTCAGGATG	51	720
903734	789	804	12880	12895	CATCCCAGGTTCCAAG	63	721
903766	836	851	12927	12942	ATGGTACTGCTGGTAA	76	722
903798	873	888	12964	12979	GGCTTGGGCTTGTGTC	57	723
903830	982	997	13073	13088	GTGTGAGTTGGTAAGT	98	724
903862	1047	1062	13138	13153	ATGCGGTACTGACTGA	92	725
903894	1107	1122	13198	13213	CACCTGTTCACCGCTT	94	726
903926	1169	1184	13260	13275	GCCACATCCGTGAGCT	25	727
903958	1333	1348	13424	13439	CCTGCAGAATCTTATA	0	728
903990	1393	1408	13484	13499	CCCTGCCAGGCATATC	20	729
904022	1779	1794	13870	13885	CCAAAGTCCCTAACAC	74	730
904054	1866	1881	13957	13972	TATTGCAGGCTCCAAT	18	731
904086	2256	2271	14347	14362	TCTTCCGTCAATATAT	79	732

904118	2383	2398	14474	14489	TGGGTCTGTAGTGGAG	76	733
904150	2498	2513	14589	14604	TGCCTGACTGAGATAT	64	734
904182	2542	2557	14633	14648	CCATCACATGACAACC	83	735
904214	2712	2727	14803	14818	CCGGGTAAGAGCGATG	29	736
904246	2793	2808	14884	14899	CGGCGACAAGACAGCT	53	737
904278	Không có	Không có	448	463	AGCAAACACGCTCCCC	32	738
904310	Không có	Không có	1333	1348	GCAACGCACCCTTCTC	67	739
904374	Không có	Không có	1715	1730	ACAGGCTTCATCATCT	72	740
904406	Không có	Không có	2624	2639	AGCCTCTGCTGAATAT	25	741
904438	Không có	Không có	3956	3971	GATCTTGCCAGATGCC	38	742
904470	Không có	Không có	4584	4599	ATCACTGAGCCCCCAT	55	743

904502	Không có	Không có	5016	5031	TCACCCTAAGGAGAGG	68	744
904534	Không có	Không có	5095	5110	ACTTCCCCAAGGATGT	25	745
904566	Không có	Không có	5217	5232	AGGGTCAGCTTGGAGC	73	746
904598	Không có	Không có	5332	5347	GTTAAGCTGGAAGCTG	41	747
904630	Không có	Không có	5455	5470	AGCCGTGTTATATTTG	88	748
904662	Không có	Không có	5580	5595	TGCCCTAACACAGCTG	8	749
904694	Không có	Không có	5742	5757	TTCCCAATTCAGCAAT	54	750
904726	Không có	Không có	5793	5808	TTGTCTCCGACACTTT	43	751
904758	Không có	Không có	5849	5864	AAGTGCAACCAATCAA	94	752
904790	Không có	Không có	5918	5933	CTAAACTCACACTGGC	67	753

904822	Không có	Không có	5953	5968	CTAAGTTCCGGTCTCA	87	754
904854	Không có	Không có	6090	6105	ACTCCACTGGGCCCGA	16	755
904886	Không có	Không có	6191	6206	GCATTGCCCTCCCAAT	57	756
904918	Không có	Không có	6233	6248	CACCACAGCCGTTCCA	26	757
904950	Không có	Không có	6305	6320	CTGGGTCTGACCCACG	0	758
904982	Không có	Không có	6366	6381	CAGGATCCTGACAAAC	0	759
905014	Không có	Không có	6437	6452	CAGGTTCACATGACAG	77	760
905046	Không có	Không có	6582	6597	AACTGCAAGCTATGGG	91	761
905078	Không có	Không có	6628	6643	GACAGGCAATACCTAC	6	762
905110	Không có	Không có	6733	6748	GGATGGAAGGAACCTC	91	763

905142	Không có	Không có	6821	6836	TGAACGCAATGCTGAC	97	764
905174	Không có	Không có	6981	6996	GCTCTCGGCTTCTAAT	21	765
905206	Không có	Không có	7111	7126	CGGCTCTCCACTGTCA	46	766
905238	Không có	Không có	7232	7247	GCACTCTCAGATGGGC	20	767
905270	Không có	Không có	7284	7299	ACAGCATTGAGTACAA	96	768
905302	Không có	Không có	7456	7471	ATCAAGCAGGAAGCTC	70	769
905334	Không có	Không có	7527	7542	CCGGCCACCTCATTCT	16	770
905366	Không có	Không có	7889	7904	CCAGTATGTATTTGTG	52	771
905398	Không có	Không có	7986	8001	CAGTACAGAGCAGGAT	96	772
905430	Không có	Không có	8064	8079	CACATGTTTCAACAGT	78	773

905462	Không có	Không có	8145	8160	TTTAGAAAGGACACGG	94	774
905494	Không có	Không có	8268	8283	AATATCAGAGTGTACC	94	775
905526	Không có	Không có	8373	8388	TCAAACACTTTATACC	63	776
905558	Không có	Không có	8424	8439	GGAAGTGGAAACATCC	50	777
905590	Không có	Không có	8561	8576	GTTGAAGTCACCCAGC	48	778
905622	Không có	Không có	8692	8707	GACTGTGTGAGCACAC	25	779
905654	Không có	Không có	8809	8824	CATTTGGAGATCTGGC	90	780
905686	Không có	Không có	8877	8892	ATTAGTGCTATAGAGG	87	781
905718	Không có	Không có	8945	8960	TTGCATAAGAGATGAC	84	782

Bảng 12

Sự ức chế của APOL1 mARN bằng gapmer 3-10-3 cEt nhắm đích SEQ ID NO: 1 và 2

Số hợp chất	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 1	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 1 Vị trí kết thúc	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 2	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 2 Vị trí kết thúc	Trình tự	% ức chế	SEQ ID NO
793406	Không có	Không có	8306	8321	GTTCAAAAGCAGCATT	89	13
903415	13	28	506	521	GAGGAATTCGAAAGGG	47	783
903447	54	69	547	562	GTATAATAACCAGACA	30	784
903479	207	222	Không có	Không có	TGCACTCATCCAGATG	15	785
903511	289	304	4764	4779	CTCCAGTATCTGTCCC	70	786
903671	658	673	12749	12764	GGACCTTCTGAACCCC	20	787
903703	730	745	12821	12836	CGACGAGGGTCAGGAT	53	788

903735	790	805	12881	12896	CCATCCCAGGTTCCAA	51	789
903767	837	852	12928	12943	CATGGTACTGCTGGTA	83	790
903799	891	906	12982	12997	TTTGATGACCAGGTCG	74	791
903831	983	998	13074	13089	CGTGTGAGTTGGTAAG	86	792
903863	1048	1063	13139	13154	CATGCGGTACTGACTG	44	793
903895	1108	1123	13199	13214	CCACCTGTTCACCGCT	92	794
903927	1171	1186	13262	13277	GGGCCACATCCGTGAG	0	795
904023	1780	1795	13871	13886	GCCAAAGTCCCTAACA	87	796
904087	2257	2272	14348	14363	TTCTTCCGTCAATATA	91	797
904119	2385	2400	14476	14491	GCTGGGTCTGTAGTGG	88	798
904151	2499	2514	14590	14605	CTGCCTGACTGAGATA	86	799
904183	2543	2558	14634	14649	CCCATCACATGACAAC	85	800
904215	2713	2728	14804	14819	ACCGGGTAAGAGCGAT	76	801
904247	2794	2809	14885	14900	GCGGCGACAAGACAGC	24	802

904311	Không có	Không có	1336	1351	TCTGCAACGCACCCTT	54	803
904343	Không có	Không có	631	646	TTACCAAGGAATCTTC	42	804
904375	Không có	Không có	1885	1900	CGCCTCCTTCAACCTT	68	805
904407	Không có	Không có	2637	2652	GACCCTGACCTGGAGC	48	806
904439	Không có	Không có	4015	4030	GCACTGGACAGCCTGT	41	807
904471	Không có	Không có	4590	4605	TTGTCTATCACTGAGC	66	808
904503	Không có	Không có	5017	5032	GTCACCCTAAGGAGAG	40	809
904535	Không có	Không có	5104	5119	GCTGATTCCACTTCCC	66	810
904567	Không có	Không có	5221	5236	CCCCAGGGTCAGCTTG	48	811
904599	Không	Không	5333	5348	AGTTAAGCTGGAAGCT	18	812

	có	có					
904631	Không có	Không có	5456	5471	TAGCCGTGTTATATTT	73	813
904663	Không có	Không có	5650	5665	TGAACTCAGCCCCTGC	43	814
904695	Không có	Không có	5743	5758	TTTCCCAATTCAGCAA	63	815
904727	Không có	Không có	5794	5809	CTTGTCTCCGACACTT	81	816
904759	Không có	Không có	5850	5865	TAAGTGCAACCAATCA	92	817
904791	Không có	Không có	5919	5934	CCTAAACTCACACTGG	47	818
904823	Không có	Không có	5954	5969	GCTAAGTTCCGGTCTC	87	819
904855	Không có	Không có	6091	6106	AACTCCACTGGGCCCG	0	820
904887	Không có	Không có	6194	6209	ACTGCATTGCCCTCCC	80	821

904919	Không có	Không có	6234	6249	GCACCACAGCCGTTCC	37	822
904983	Không có	Không có	6367	6382	ACAGGATCCTGACAAA	8	823
905047	Không có	Không có	6583	6598	AAACTGCAAGCTATGG	71	824
905079	Không có	Không có	6630	6645	TGGACAGGCAATACCT	1	825
905143	Không có	Không có	6822	6837	ATGAACGCAATGCTGA	96	826
905175	Không có	Không có	6982	6997	TGCTCTCGGCTTCTAA	65	827
905207	Không có	Không có	7112	7127	ACGGCTCTCCACTGTC	58	828
905239	Không có	Không có	7233	7248	GGCACTCTCAGATGGG	13	829
905271	Không có	Không có	7285	7300	CACAGCATTGAGTACA	88	830
905303	Không có	Không có	7459	7474	ACCATCAAGCAGGAAG	90	831

905335	Không có	Không có	7528	7543	CCCGGCCACCTCATTC	0	832
905367	Không có	Không có	7890	7905	ACCAGTATGTATTTGT	75	833
905399	Không có	Không có	7987	8002	TCAGTACAGAGCAGGA	96	834
905431	Không có	Không có	8065	8080	ACACATGTTTCAACAG	70	835
905463	Không có	Không có	8146	8161	TTTTAGAAAGGACACG	93	836
905495	Không có	Không có	8269	8284	AAATATCAGAGTGTAC	75	837
905527	Không có	Không có	8374	8389	GTCAAACACTTTATAC	52	838
905559	Không có	Không có	8442	8457	GTGAGCCTTCCAGGCC	0	839
905591	Không có	Không có	8564	8579	GATGTTGAAGTCACCC	60	840
905623	Không có	Không có	8694	8709	AAGACTGTGTGAGCAC	54	841

905655	Không có	Không có	8811	8826	TACATTTGGAGATCTG	95	842
905687	Không có	Không có	8878	8893	CATTAGTGCTATAGAG	76	843
905719	Không có	Không có	8946	8961	ATTGCATAAGAGATGA	83	844

Bảng 13

Sự ức chế của APOL1 mARN bằng gapmer 3-10-3 cEt nhắm đích SEQ ID NO: 1 và 2

Số hợp chất	**Vị trí bắt đầu SEQ ID: 1**	**Vị trí bắt đầu SEQ ID: 1 Vị trí kết thúc**	**Vị trí bắt đầu SEQ ID: 2**	**Vị trí bắt đầu SEQ ID: 2 Vị trí kết thúc**	**Trình tự**	**% ức chế**	**SEQ ID NO**
793406	Không có	Không có	8306	8321	GTTCAAAAGCAGCATT	79	13
903416	14	29	507	522	CGAGGAATTCGAAAGG	22	845

903448	55	70	548	563	TGTATAATAACCAGAC	27	846
903480	208	223	Không có	Không có	GTGCACTCATCCAGAT	0	847
903512	291	306	4766	4781	ATCTCCAGTATCTGTC	20	848
903544	403	418	9066	9081	GATTCTGTGTGCTCAC	90	849
903640	617	632	12708	12723	ATGTTATCCTCAAGCT	47	850
903672	659	674	12750	12765	TGGACCTTCTGAACCC	6	851
903704	731	746	12822	12837	CCGACGAGGGTCAGGA	25	852
903736	793	808	12884	12899	ACTCCATCCCAGGTTC	20	853
903768	838	853	12929	12944	CCATGGTACTGCTGGT	0	854
903800	892	907	12983	12998	TTTTGATGACCAGGTC	57	855
903832	997	1012	13088	13103	CCTTCCCAATGCCTCG	78	856
903864	1049	1064	13140	13155	GCATGCGGTACTGACT	4	857
903896	1109	1124	13200	13215	TCCACCTGTTCACCGC	78	858

903928	1200	1215	13291	13306	TACATCCAGCACAAGA	72	859
903960	1335	1350	13426	13441	CGCCTGCAGAATCTTA	63	860
903992	1395	1410	13486	13501	GCCCCTGCCAGGCATA	20	861
904024	1781	1796	13872	13887	TGCCAAAGTCCCTAAC	83	862
904056	1872	1887	13963	13978	TTCCCTTATTGCAGGC	77	863
904088	2258	2273	14349	14364	ATTCTTCCGTCAATAT	77	864
904120	2386	2401	14477	14492	GGCTGGGTCTGTAGTG	66	865
904152	2500	2515	14591	14606	GCTGCCTGACTGAGAT	33	866
904184	2544	2559	14635	14650	ACCCATCACATGACAA	80	867
904216	2714	2729	14805	14820	TACCGGGTAAGAGCGA	84	868
904248	2795	2810	14886	14901	GGCGGCGACAAGACAG	58	869
904280	Không có	Không có	450	465	ACAGCAAACACGCTCC	18	870
904312	Không có	Không có	1338	1353	ATTCTGCAACGCACCC	61	871

904344	Không có	Không có	642	657	CTGTCCCCAACTTACC	7	872
904376	Không có	Không có	1887	1902	TCCGCCTCCTTCAACC	45	873
904408	Không có	Không có	2680	2695	CACCCTGGATCCCATC	26	874
904440	Không có	Không có	4044	4059	CTCTTCATCTTGGTGA	69	875
904472	Không có	Không có	4599	4614	CCAGATTGTTTGTCTA	62	876
904504	Không có	Không có	5018	5033	TGTCACCCTAAGGAGA	36	877
904536	Không có	Không có	5105	5120	CGCTGATTCCACTTCC	17	878
904568	Không có	Không có	5222	5237	ACCCCAGGGTCAGCTT	25	879
904600	Không có	Không có	5334	5349	CAGTTAAGCTGGAAGC	18	880
904632	Không có	Không có	5457	5472	GTAGCCGTGTTATATT	73	881

904664	Không có	Không có	5652	5667	ACTGAACTCAGCCCCT	50	882
904696	Không có	Không có	5744	5759	GTTTCCCAATTCAGCA	64	883
904728	Không có	Không có	5795	5810	CCTTGTCTCCGACACT	88	884
904760	Không có	Không có	5851	5866	GTAAGTGCAACCAATC	98	885
904792	Không có	Không có	5920	5935	CCCTAAACTCACACTG	28	886
904824	Không có	Không có	5955	5970	GGCTAAGTTCCGGTCT	48	887
904856	Không có	Không có	6092	6107	AAACTCCACTGGGCCC	9	888
904888	Không có	Không có	6195	6210	AACTGCATTGCCCTCC	72	889
904920	Không có	Không có	6236	6251	CCGCACCACAGCCGTT	26	890
904952	Không có	Không có	6307	6322	CGCTGGGTCTGACCCA	22	891

904984	Không có	Không có	6368	6383	CACAGGATCCTGACAA	0	892
905016	Không có	Không có	6439	6454	AGCAGGTTCACATGAC	78	893
905048	Không có	Không có	6587	6602	CCTGAAACTGCAAGCT	41	894
905080	Không có	Không có	6631	6646	CTGGACAGGCAATACC	24	895
905112	Không có	Không có	6735	6750	TTGGATGGAAGGAACC	75	896
905144	Không có	Không có	6823	6838	AATGAACGCAATGCTG	83	897
905176	Không có	Không có	6983	6998	GTGCTCTCGGCTTCTA	59	898
905208	Không có	Không có	7113	7128	CACGGCTCTCCACTGT	30	899
905240	Không có	Không có	7234	7249	GGGCACTCTCAGATGG	44	900
905272	Không có	Không có	7286	7301	CCACAGCATTGAGTAC	58	901

905304	Không có	Không có	7460	7475	AACCATCAAGCAGGAA	70	902
905336	Không có	Không có	7532	7547	AGTGCCCGGCCACCTC	37	903
905368	Không có	Không có	7892	7907	GGACCAGTATGTATTT	34	904
905400	Không có	Không có	7988	8003	GTCAGTACAGAGCAGG	96	905
905432	Không có	Không có	8066	8081	CACACATGTTTCAACA	48	906
905464	Không có	Không có	8156	8171	ATTTCCACTATTTTAG	59	907
905496	Không có	Không có	8271	8286	GAAAATATCAGAGTGT	94	908
905528	Không có	Không có	8375	8390	GGTCAAACACTTTATA	58	909
905560	Không có	Không có	8443	8458	AGTGAGCCTTCCAGGC	11	910
905592	Không có	Không có	8565	8580	AGATGTTGAAGTCACC	67	911

905624	Không có	Không có	8704	8719	GGGACACAAGAAGACT	23	912
905656	Không có	Không có	8812	8827	CTACATTTGGAGATCT	62	913
905688	Không có	Không có	8879	8894	TCATTAGTGCTATAGA	91	914
905720	Không có	Không có	8947	8962	CATTGCATAAGAGATG	19	915

Bảng 14

Sự ức chế của APOL1 mARN bằng gapmer 3-10-3 cEt nhắm đích SEQ ID NO: 1 và 2

Số hợp chất	**Vị trí bắt đầu SEQ ID: 1**	**Vị trí bắt đầu SEQ ID: 1 Vị trí kết thúc**	**Vị trí bắt đầu SEQ ID: 2**	**Vị trí bắt đầu SEQ ID: 2 Vị trí kết thúc**	**Trình tự**	**% ức chế**	**SEQ ID NO**
793406	Không có	Không có	8306	8321	GTTCAAAAGCAGCATT	82	13

903417	15	30	508	523	CCGAGGAATTCGAAAG	12	916
903449	56	71	549	564	CTGTATAATAACCAGA	47	917
903481	209	224	Không có	Không có	AGTGCACTCATCCAGA	0	918
903513	292	307	4767	4782	GATCTCCAGTATCTGT	28	919
903641	618	633	12709	12724	TATGTTATCCTCAAGC	52	920
903673	660	675	12751	12766	GTGGACCTTCTGAACC	0	921
903705	732	747	12823	12838	GCCGACGAGGGTCAGG	11	922
903737	794	809	12885	12900	AACTCCATCCCAGGTT	0	923
903769	839	854	12930	12945	TCCATGGTACTGCTGG	0	924
903801	893	908	12984	12999	CTTTTGATGACCAGGT	60	925
903833	999	1014	13090	13105	GTCCTTCCCAATGCCT	28	926
903865	1050	1065	13141	13156	GGCATGCGGTACTGAC	37	927
903897	1110	1125	13201	13216	CTCCACCTGTTCACCG	57	928

903929	1201	1216	13292	13307	CTACATCCAGCACAAG	72	929
903961	1336	1351	13427	13442	CCGCCTGCAGAATCTT	91	930
903993	1405	1420	13496	13511	TTTTGTCCTGGCCCCT	83	931
904025	1782	1797	13873	13888	ATGCCAAAGTCCCTAA	96	932
904057	1873	1888	13964	13979	TTTCCCTTATTGCAGG	77	933
904089	2259	2274	14350	14365	TATTCTTCCGTCAATA	50	934
904121	2401	2416	14492	14507	GGACATTGAACCTGGG	86	935
904153	2501	2516	14592	14607	CGCTGCCTGACTGAGA	58	936
904185	2545	2560	14636	14651	GACCCATCACATGACA	59	937
904217	2715	2730	14806	14821	TTACCGGGTAAGAGCG	76	938
904249	2796	2811	14887	14902	GGGCGGCGACAAGACA	82	939
904281	Không có	Không có	451	466	CACAGCAAACACGCTC	30	940
904313	Không có	Không có	1339	1354	CATTCTGCAACGCACC	54	941

904345	Không có	Không có	651	666	GCAGGTCAACTGTCCC	0	942
904377	Không có	Không có	1888	1903	ATCCGCCTCCTTCAAC	17	943
904409	Không có	Không có	2706	2721	ATTCCCCCGACACTTG	62	944
904441	Không có	Không có	4045	4060	ACTCTTCATCTTGGTG	73	945
904473	Không có	Không có	4607	4622	AACCTAAACCAGATTG	0	946
904505	Không có	Không có	5019	5034	GTGTCACCCTAAGGAG	29	947
904537	Không có	Không có	5106	5121	CCGCTGATTCCACTTC	35	948
904569	Không có	Không có	5233	5248	CAGGTGGAAACACCCC	1	949
904601	Không có	Không có	5335	5350	CCAGTTAAGCTGGAAG	4	950
904633	Không có	Không có	5458	5473	GGTAGCCGTGTTATAT	74	951

904665	Không có	Không có	5653	5668	GACTGAACTCAGCCCC	57	952
904697	Không có	Không có	5745	5760	TGTTTCCCAATTCAGC	67	953
904729	Không có	Không có	5796	5811	ACCTTGTCTCCGACAC	71	954
904761	Không có	Không có	5852	5867	TGTAAGTGCAACCAAT	85	955
904793	Không có	Không có	5921	5936	TCCCTAAACTCACACT	18	956
904825	Không có	Không có	5956	5971	AGGCTAAGTTCCGGTC	35	957
904857	Không có	Không có	6093	6108	CAAACTCCACTGGGCC	16	958
904889	Không có	Không có	6196	6211	AAACTGCATTGCCCTC	64	959
904921	Không có	Không có	6237	6252	CCCGCACCACAGCCGT	44	960
904953	Không có	Không có	6308	6323	GCGCTGGGTCTGACCC	0	961

904985	Không có	Không có	6369	6384	CCACAGGATCCTGACA	14	962
905017	Không có	Không có	6512	6527	TAAAGCCAGCTGACAG	47	963
905049	Không có	Không có	6588	6603	CCCTGAAACTGCAAGC	32	964
905081	Không có	Không có	6632	6647	CCTGGACAGGCAATAC	0	965
905113	Không có	Không có	6736	6751	TTTGGATGGAAGGAAC	71	966
905145	Không có	Không có	6824	6839	AAATGAACGCAATGCT	65	967
905177	Không có	Không có	6984	6999	AGTGCTCTCGGCTTCT	39	968
905209	Không có	Không có	7114	7129	ACACGGCTCTCCACTG	55	969
905241	Không có	Không có	7235	7250	TGGGCACTCTCAGATG	25	970
905273	Không có	Không có	7289	7304	ACTCCACAGCATTGAG	4	971

905305	Không có	Không có	7461	7476	AAACCATCAAGCAGGA	63	972
905337	Không có	Không có	7829	7844	ACAAGAGACCTCATTC	48	973
905369	Không có	Không có	7893	7908	GGGACCAGTATGTATT	21	974
905401	Không có	Không có	7990	8005	AAGTCAGTACAGAGCA	94	975
905433	Không có	Không có	8067	8082	CCACACATGTTTCAAC	62	976
905465	Không có	Không có	8158	8173	GAATTTCCACTATTTT	74	977
905497	Không có	Không có	8307	8322	GGTTCAAAAGCAGCAT	96	978
905529	Không có	Không có	8376	8391	GGGTCAAACACTTTAT	78	979
905561	Không có	Không có	8444	8459	AAGTGAGCCTTCCAGG	30	980
905593	Không có	Không có	8566	8581	CAGATGTTGAAGTCAC	56	981

905625	Không có	Không có	8723	8738	CCTATTGTAAGAACAG	58	982
905657	Không có	Không có	8820	8835	TCAGGTGACTACATTT	89	983
905689	Không có	Không có	8880	8895	GTCATTAGTGCTATAG	95	984
905721	Không có	Không có	8948	8963	CCATTGCATAAGAGAT	84	985

Bảng 15

Sự ức chế của APOL1 mARN bằng gapmer 3-10-3 cEt nhắm đích SEQ ID NO: 1 và 2

Số hợp chất	**Vị trí bắt đầu SEQ ID: 1**	**Vị trí bắt đầu SEQ ID: 1 Vị trí kết thúc**	**Vị trí bắt đầu SEQ ID: 2**	**Vị trí bắt đầu SEQ ID: 2 Vị trí kết thúc**	**Trình tự**	**% ức chế**	**SEQ ID NO**
793406	Không có	Không có	8306	8321	GTTCAAAAGCAGCATT	86	13

903418	16	31	509	524	ACCGAGGAATTCGAAA	22	986
903450	59	74	552	567	CGTCTGTATAATAACC	37	987
903482	210	225	Không có	Không có	AAGTGCACTCATCCAG	50	988
903514	293	308	4768	4783	GGATCTCCAGTATCTG	15	989
903642	619	634	12710	12725	TTATGTTATCCTCAAG	67	990
903674	661	676	12752	12767	TGTGGACCTTCTGAAC	16	991
903706	733	748	12824	12839	TGCCGACGAGGGTCAG	42	992
903738	795	810	12886	12901	CAACTCCATCCCAGGT	37	993
903770	841	856	12932	12947	AGTCCATGGTACTGCT	21	994
903802	894	909	12985	13000	GCTTTTGATGACCAGG	87	995
903834	1000	1015	13091	13106	TGTCCTTCCCAATGCC	38	996
903866	1052	1067	13143	13158	GAGGCATGCGGTACTG	53	997
903898	1111	1126	13202	13217	TCTCCACCTGTTCACC	63	998

903930	1204	1219	13295	13310	AGACTACATCCAGCAC	81	999
903962	1337	1352	13428	13443	TCCGCCTGCAGAATCT	76	1000
903994	1406	1421	13497	13512	ATTTTGTCCTGGCCCC	64	1001
904026	1787	1802	13878	13893	TGGAAATGCCAAAGTC	97	1002
904058	1884	1899	13975	13990	CAGTTCCCATTTTTCC	93	1003
904090	2260	2275	14351	14366	CTATTCTTCCGTCAAT	67	1004
904122	2402	2417	14493	14508	AGGACATTGAACCTGG	65	1005
904154	2502	2517	14593	14608	CCGCTGCCTGACTGAG	81	1006
904186	2546	2561	14637	14652	GGACCCATCACATGAC	55	1007
904218	2716	2731	14807	14822	CTTACCGGGTAAGAGC	49	1008
904250	2797	2812	14888	14903	TGGGCGGCGACAAGAC	74	1009
904282	Không có	Không có	457	472	ACCAAGCACAGCAAAC	0	1010
904314	Không có	Không có	1341	1356	ACCATTCTGCAACGCA	68	1011

904346	Không có	Không có	655	670	GGAGGCAGGTCAACTG	5	1012
904378	Không có	Không có	2051	2066	TGACCACCTGTCTTGG	0	1013
904410	Không có	Không có	2716	2731	GGTGCCTCGGATTCCC	9	1014
904442	Không có	Không có	4052	4067	GTGCTCAACTCTTCAT	76	1015
904474	Không có	Không có	4615	4630	CCAAGACCAACCTAAA	29	1016
904506	Không có	Không có	5020	5035	CGTGTCACCCTAAGGA	51	1017
904538	Không có	Không có	5107	5122	CCCGCTGATTCCACTT	36	1018
904570	Không có	Không có	5234	5249	TCAGGTGGAAACACCC	11	1019
904602	Không có	Không có	5336	5351	TCCAGTTAAGCTGGAA	0	1020
904634	Không có	Không có	5460	5475	CAGGTAGCCGTGTTAT	41	1021

904666	Không có	Không có	5654	5669	TGACTGAACTCAGCCC	43	1022
904698	Không có	Không có	5747	5762	GCTGTTTCCCAATTCA	57	1023
904730	Không có	Không có	5797	5812	AACCTTGTCTCCGACA	46	1024
904762	Không có	Không có	5853	5868	TTGTAAGTGCAACCAA	76	1025
904794	Không có	Không có	5925	5940	GACCTCCCTAAACTCA	13	1026
904826	Không có	Không có	5957	5972	AAGGCTAAGTTCCGGT	47	1027
904858	Không có	Không có	6104	6119	GACAAGAACCCCAAAC	0	1028
904890	Không có	Không có	6197	6212	AAAACTGCATTGCCCT	72	1029
904922	Không có	Không có	6238	6253	ACCCGCACCACAGCCG	12	1030
904954	Không có	Không có	6320	6335	AGATCCAACTCGGCGC	7	1031

904986	Không có	Không có	6370	6385	CCCACAGGATCCTGAC	25	1032
905018	Không có	Không có	6514	6529	CTTAAAGCCAGCTGAC	25	1033
905050	Không có	Không có	6590	6605	CCCCCTGAAACTGCAA	34	1034
905082	Không có	Không có	6633	6648	TCCTGGACAGGCAATA	32	1035
905114	Không có	Không có	6739	6754	AGGTTTGGATGGAAGG	90	1036
905146	Không có	Không có	6825	6840	GAAATGAACGCAATGC	87	1037
905178	Không có	Không có	6985	7000	GAGTGCTCTCGGCTTC	47	1038
905210	Không có	Không có	7115	7130	TACACGGCTCTCCACT	73	1039
905242	Không có	Không có	7236	7251	TTGGGCACTCTCAGAT	8	1040
905274	Không có	Không có	7290	7305	AACTCCACAGCATTGA	53	1041

905306	Không có	Không có	7466	7481	GCCCAAAACCATCAAG	3	1042
905338	Không có	Không có	7830	7845	CACAAGAGACCTCATT	15	1043
905370	Không có	Không có	7917	7932	TATGGAATTGCAGATA	85	1044
905402	Không có	Không có	7991	8006	CAAGTCAGTACAGAGC	93	1045
905434	Không có	Không có	8068	8083	CCCACACATGTTTCAA	58	1046
905466	Không có	Không có	8159	8174	AGAATTTCCACTATTT	82	1047
905498	Không có	Không có	8308	8323	TGGTTCAAAAGCAGCA	90	1048
905530	Không có	Không có	8377	8392	TGGGTCAAACACTTTA	63	1049
905562	Không có	Không có	8445	8460	GAAGTGAGCCTTCCAG	60	1050
905594	Không có	Không có	8567	8582	CCAGATGTTGAAGTCA	76	1051

905626	Không có	Không có	8724	8739	TCCTATTGTAAGAACA	54	1052
905658	Không có	Không có	8821	8836	CTCAGGTGACTACATT	87	1053
905690	Không có	Không có	8881	8896	AGTCATTAGTGCTATA	90	1054
905722	Không có	Không có	8949	8964	GCCATTGCATAAGAGA	29	1055

Bảng 16

Sự ức chế của APOL1 mARN bằng gapmer 3-10-3 cEt nhắm đích SEQ ID NO: 1 và 2

Số hợp chất	**Vị trí bắt đầu SEQ ID: 1**	**Vị trí bắt đầu SEQ ID: 1 Vị trí kết thúc**	**Vị trí bắt đầu SEQ ID: 2**	**Vị trí bắt đầu SEQ ID: 2 Vị trí kết thúc**	**Trình tự**	**% ức chế**	**SEQ ID NO**
903419	17	32	510	525	TACCGAGGAATTCGAA	13	1056

903451	73	88	566	581	CACCTCCAGTTATGCG	51	1057
903483	211	226	Không có	Không có	AAAGTGCACTCATCCA	71	1058
903515	294	309	4769	4784	AGGATCTCCAGTATCT	24	1059
903643	620	635	12711	12726	CTTATGTTATCCTCAA	81	1060
903675	662	677	12753	12768	TTGTGGACCTTCTGAA	58	1061
903707	734	749	12825	12840	ATGCCGACGAGGGTCA	49	1062
903739	801	816	12892	12907	GATTCCCAACTCCATC	10	1063
903771	842	857	12933	12948	TAGTCCATGGTACTGC	4	1064
903803	896	911	12987	13002	AGGCTTTTGATGACCA	24	1065
903835	1001	1016	13092	13107	ATGTCCTTCCCAATGC	32	1066
903867	1053	1068	13144	13159	TGAGGCATGCGGTACT	88	1067
903899	1115	1130	13206	13221	ACCCTCTCCACCTGTT	41	1068
903931	1205	1220	13296	13311	TAGACTACATCCAGCA	72	1069

903963	1338	1353	13429	13444	GTCCGCCTGCAGAATC	82	1070
903995	1701	1716	13792	13807	AAAAGCGATGGCTCAC	57	1071
904027	1791	1806	13882	13897	GCTATGGAAATGCCAA	90	1072
904059	1886	1901	13977	13992	TCCAGTTCCCATTTTT	90	1073
904091	2264	2279	14355	14370	CTCTCTATTCTTCCGT	92	1074
904123	2404	2419	14495	14510	GGAGGACATTGAACCT	62	1075
904155	2503	2518	14594	14609	GCCGCTGCCTGACTGA	48	1076
904187	2589	2604	14680	14695	CAGTGTTCAAGCAGGG	83	1077
904219	2717	2732	14808	14823	ACTTACCGGGTAAGAG	49	1078
904251	2798	2813	14889	14904	CTGGGCGGCGACAAGA	39	1079
904283	Không có	Không có	458	473	GACCAAGCACAGCAAA	0	1080
904315	Không có	Không có	1342	1357	CACCATTCTGCAACGC	74	1081
904347	Không có	Không có	767	782	CAATCAGACTCAAGCC	19	1082

904379	Không có	Không có	2053	2068	CGTGACCACCTGTCTT	16	1083
904411	Không có	Không có	2721	2736	GAGCTGGTGCCTCGGA	30	1084
904443	Không có	Không có	4081	4096	CCTCATTGCAAATCCT	96	1085
904475	Không có	Không có	4648	4663	GCTCTGCAAATCTCTC	15	1086
904507	Không có	Không có	5021	5036	CCGTGTCACCCTAAGG	54	1087
904539	Không có	Không có	5108	5123	CCCCGCTGATTCCACT	16	1088
904571	Không có	Không có	5235	5250	CTCAGGTGGAAACACC	34	1089
904603	Không có	Không có	5337	5352	GTCCAGTTAAGCTGGA	9	1090
904635	Không có	Không có	5461	5476	CCAGGTAGCCGTGTTA	74	1091
904667	Không có	Không có	5655	5670	ATGACTGAACTCAGCC	32	1092

904699	Không có	Không có	5757	5772	CCTCCAGTTTGCTGTT	48	1093
904731	Không có	Không có	5798	5813	AAACCTTGTCTCCGAC	66	1094
904763	Không có	Không có	5854	5869	TTTGTAAGTGCAACCA	96	1095
904795	Không có	Không có	5926	5941	AGACCTCCCTAAACTC	8	1096
904827	Không có	Không có	5958	5973	CAAGGCTAAGTTCCGG	64	1097
904859	Không có	Không có	6106	6121	AAGACAAGAACCCCAA	68	1098
904891	Không có	Không có	6198	6213	CAAAACTGCATTGCCC	50	1099
904923	Không có	Không có	6242	6257	ACCCACCCGCACCACA	16	1100
904955	Không có	Không có	6321	6336	GAGATCCAACTCGGCG	11	1101
904987	Không có	Không có	6371	6386	GCCCACAGGATCCTGA	0	1102

905051	Không có	Không có	6592	6607	AACCCCCTGAAACTGC	65	1103
905083	Không có	Không có	6634	6649	TTCCTGGACAGGCAAT	31	1104
905115	Không có	Không có	6740	6755	CAGGTTTGGATGGAAG	74	1105
905147	Không có	Không có	6826	6841	GGAAATGAACGCAATG	91	1106
905179	Không có	Không có	6986	7001	TGAGTGCTCTCGGCTT	62	1107
905211	Không có	Không có	7116	7131	GTACACGGCTCTCCAC	7	1108
905243	Không có	Không có	7237	7252	CTTGGGCACTCTCAGA	44	1109
905275	Không có	Không có	7291	7306	AAACTCCACAGCATTG	30	1110
905307	Không có	Không có	7467	7482	CGCCCAAAACCATCAA	44	1111
905339	Không có	Không có	7833	7848	ACACACAAGAGACCTC	0	1112

905371	Không có	Không có	7918	7933	TTATGGAATTGCAGAT	93	1113
905403	Không có	Không có	7992	8007	TCAAGTCAGTACAGAG	92	1114
905435	Không có	Không có	8070	8085	CACCCACACATGTTTC	49	1115
905467	Không có	Không có	8160	8175	CAGAATTTCCACTATT	85	1116
905499	Không có	Không có	8309	8324	TTGGTTCAAAAGCAGC	92	1117
905531	Không có	Không có	8378	8393	TTGGGTCAAACACTTT	69	1118
905563	Không có	Không có	8448	8463	CATGAAGTGAGCCTTC	56	1119
905595	Không có	Không có	8568	8583	GCCAGATGTTGAAGTC	34	1120
905627	Không có	Không có	8725	8740	GTCCTATTGTAAGAAC	24	1121
905659	Không có	Không có	8822	8837	ACTCAGGTGACTACAT	71	1122

905691	Không có	Không có	8882	8897	GAGTCATTAGTGCTAT	92	1123
905723	Không có	Không có	8951	8966	CAGCCATTGCATAAGA	46	1124

Bảng 17

Sự ức chế của APOL1 mARN bằng gapmer 3-10-3 cEt nhắm đích SEQ ID NO: 1 và 2

Số hợp chất	**Vị trí bắt đầu SEQ ID: 1**	**Vị trí bắt đầu SEQ ID: 1 Vị trí kết thúc**	**Vị trí bắt đầu SEQ ID: 2**	**Vị trí bắt đầu SEQ ID: 2 Vị trí kết thúc**	**Trình tự**	**% ức chế**	**SEQ ID NO**
793406	Không có	Không có	8306	8321	GTTCAAAAGCAGCATT	84	13
903420	18	33	511	526	ATACCGAGGAATTCGA	5	1125
903452	74	89	567	582	CCACCTCCAGTTATGC	70	1126
903484	212	227	4505	4520	AAAAGTGCACTCATCC	65	1127

903516	295	310	4770	4785	GAGGATCTCCAGTATC	60	1128
903644	623	638	12714	12729	CTTCTTATGTTATCCT	90	1129
903676	663	678	12754	12769	TTTGTGGACCTTCTGA	76	1130
903708	735	750	12826	12841	CATGCCGACGAGGGTC	25	1131
903740	805	820	12896	12911	CTGTGATTCCCAACTC	66	1132
903772	843	858	12934	12949	GTAGTCCATGGTACTG	15	1133
903804	897	912	12988	13003	AAGGCTTTTGATGACC	64	1134
903836	1002	1017	13093	13108	GATGTCCTTCCCAATG	29	1135
903868	1054	1069	13145	13160	CTGAGGCATGCGGTAC	78	1136
903900	1116	1131	13207	13222	AACCCTCTCCACCTGT	48	1137
903932	1206	1221	13297	13312	GTAGACTACATCCAGC	63	1138
903964	1339	1354	13430	13445	GGTCCGCCTGCAGAAT	70	1139
903996	1706	1721	13797	13812	GGGTCAAAAGCGATGG	94	1140
904028	1792	1807	13883	13898	AGCTATGGAAATGCCA	62	1141

904060	1888	1903	13979	13994	TCTCCAGTTCCCATTT	73	1142
904092	2270	2285	14361	14376	AGCCTCCTCTCTATTC	49	1143
904124	2405	2420	14496	14511	CGGAGGACATTGAACC	89	1144
904156	2504	2519	14595	14610	AGCCGCTGCCTGACTG	54	1145
904188	2590	2605	14681	14696	TCAGTGTTCAAGCAGG	92	1146
904220	2718	2733	14809	14824	TACTTACCGGGTAAGA	47	1147
904252	2799	2814	14890	14905	CCTGGGCGGCGACAAG	53	1148
904284	Không có	Không có	459	474	TGACCAAGCACAGCAA	10	1149
904316	Không có	Không có	1343	1358	GCACCATTCTGCAACG	29	1150
904348	Không có	Không có	801	816	TCTATAGTTTAAGAGC	6	1151
904380	Không có	Không có	2437	2452	TCCCGCCTCAGGGCTC	22	1152
904412	Không có	Không có	2788	2803	ACACCATCTCATGAGC	59	1153

904444	Không có	Không có	4200	4215	GTTTTTACAATAGTGC	97	1154
904476	Không có	Không có	4667	4682	GCTTGCTTGAGCAGCC	16	1155
904508	Không có	Không có	5022	5037	GCCGTGTCACCCTAAG	65	1156
904540	Không có	Không có	5109	5124	CCCCCGCTGATTCCAC	43	1157
904572	Không có	Không có	5236	5251	CCTCAGGTGGAAACAC	0	1158
904604	Không có	Không có	5338	5353	GGTCCAGTTAAGCTGG	12	1159
904636	Không có	Không có	5462	5477	GCCAGGTAGCCGTGTT	61	1160
904668	Không có	Không có	5656	5671	GATGACTGAACTCAGC	63	1161
904700	Không có	Không có	5760	5775	CCTCCTCCAGTTTGCT	50	1162
904732	Không có	Không có	5799	5814	TAAACCTTGTCTCCGA	87	1163

904764	Không có	Không có	5855	5870	TTTTGTAAGTGCAACC	94	1164
904796	Không có	Không có	5927	5942	GAGACCTCCCTAAACT	26	1165
904828	Không có	Không có	5959	5974	GCAAGGCTAAGTTCCG	97	1166
904860	Không có	Không có	6108	6123	CAAAGACAAGAACCCC	68	1167
904892	Không có	Không có	6199	6214	ACAAAACTGCATTGCC	50	1168
904924	Không có	Không có	6254	6269	ACTAAACCCCACACCC	6	1169
904956	Không có	Không có	6322	6337	TGAGATCCAACTCGGC	65	1170
904988	Không có	Không có	6372	6387	GGCCCACAGGATCCTG	0	1171
905020	Không có	Không có	6536	6551	CTTCTGTTAGATACAA	93	1172
905052	Không có	Không có	6593	6608	TAACCCCCTGAAACTG	61	1173

905084	Không có	Không có	6635	6650	ATTCCTGGACAGGCAA	62	1174
905116	Không có	Không có	6741	6756	CCAGGTTTGGATGGAA	73	1175
905148	Không có	Không có	6827	6842	GGGAAATGAACGCAAT	89	1176
905180	Không có	Không có	6987	7002	CTGAGTGCTCTCGGCT	77	1177
905212	Không có	Không có	7117	7132	GGTACACGGCTCTCCA	29	1178
905244	Không có	Không có	7238	7253	TCTTGGGCACTCTCAG	80	1179
905276	Không có	Không có	7298	7313	ATGTCTCAAACTCCAC	90	1180
905308	Không có	Không có	7468	7483	CCGCCCAAAACCATCA	58	1181
905340	Không có	Không có	7835	7850	GCACACACAAGAGACC	13	1182
905372	Không có	Không có	7921	7936	GAATTATGGAATTGCA	90	1183

905404	Không có	Không có	7994	8009	ACTCAAGTCAGTACAG	87	1184
905436	Không có	Không có	8077	8092	GTAATCACACCCACAC	50	1185
905468	Không có	Không có	8162	8177	TTCAGAATTTCCACTA	92	1186
905500	Không có	Không có	8310	8325	ATTGGTTCAAAAGCAG	85	1187
905532	Không có	Không có	8379	8394	GTTGGGTCAAACACTT	71	1188
905564	Không có	Không có	8449	8464	ACATGAAGTGAGCCTT	88	1189
905596	Không có	Không có	8620	8635	TTTGGCACCTTCACCT	53	1190
905628	Không có	Không có	8738	8753	TTAGAGGGCTAGTGTC	82	1191
905660	Không có	Không có	8823	8838	AACTCAGGTGACTACA	68	1192
905692	Không có	Không có	8883	8898	GGAGTCATTAGTGCTA	82	1193

905724	Không có	Không có	8952	8967	ACAGCCATTGCATAAG	50	1194

Bảng 18

Sự ức chế của APOL1 mARN bằng gapmer 3-10-3 cEt nhắm đích SEQ ID NO: 1 và 2

Số hợp chất	**Vị trí bắt đầu SEQ ID: 1**	**Vị trí bắt đầu SEQ ID: 1 Vị trí kết thúc**	**Vị trí bắt đầu SEQ ID: 2**	**Vị trí bắt đầu SEQ ID: 2 Vị trí kết thúc**	**Trình tự**	**% ức chế**	**SEQ ID NO**
793406	Không có	Không có	8306	8321	GTTCAAAAGCAGCATT	87	13
903421	19	34	512	527	TATACCGAGGAATTCG	23	1195
903453	75	90	568	583	CCCACCTCCAGTTATG	45	1196
903485	217	232	4510	4525	CAAGGAAAAGTGCACT	33	1197
903517	296	311	4771	4786	TGAGGATCTCCAGTAT	69	1198

903613	527	542	12618	12633	TTCATGATCATTTGTC	88	1199
903645	624	639	12715	12730	CCTTCTTATGTTATCC	82	1200
903677	664	679	12755	12770	CTTTGTGGACCTTCTG	74	1201
903709	736	751	12827	12842	CCATGCCGACGAGGGT	25	1202
903741	806	821	12897	12912	GCTGTGATTCCCAACT	59	1203
903773	844	859	12935	12950	CGTAGTCCATGGTACT	25	1204
903805	898	913	12989	13004	CAAGGCTTTTGATGAC	88	1205
903837	1003	1018	13094	13109	GGATGTCCTTCCCAAT	46	1206
903869	1079	1094	13170	13185	GGCTCAGTGACCCGGG	17	1207
903901	1119	1134	13210	13225	ATTAACCCTCTCCACC	27	1208
903933	1207	1222	13298	13313	GGTAGACTACATCCAG	59	1209
903965	1340	1355	13431	13446	TGGTCCGCCTGCAGAA	83	1210
904029	1793	1808	13884	13899	CAGCTATGGAAATGCC	86	1211
904061	1890	1905	13981	13996	ACTCTCCAGTTCCCAT	88	1212

904093	2272	2287	14363	14378	CAAGCCTCCTCTCTAT	81	1213
904125	2407	2422	14498	14513	TTCGGAGGACATTGAA	19	1214
904157	2505	2520	14596	14611	AAGCCGCTGCCTGACT	48	1215
904189	2591	2606	14682	14697	TTCAGTGTTCAAGCAG	92	1216
904253	2800	2815	14891	14906	TCCTGGGCGGCGACAA	92	1217
904317	Không có	Không có	1344	1359	GGCACCATTCTGCAAC	28	1218
904349	Không có	Không có	807	822	CAACCCTCTATAGTTT	12	1219
904381	Không có	Không có	2448	2463	GGAGCCCTCCCTCCCG	0	1220
904413	Không có	Không có	2821	2836	TGTGTGATCCCCTAGG	22	1221
904445	Không có	Không có	4206	4221	GCCAGTGTTTTTACAA	72	1222
904477	Không có	Không có	4691	4706	TGAGCCACCAGTGGAC	0	1223

904541	Không có	Không có	5110	5125	CCCCCCGCTGATTCCA	31	1224
904573	Không có	Không có	5238	5253	AGCCTCAGGTGGAAAC	53	1225
904605	Không có	Không có	5339	5354	GGGTCCAGTTAAGCTG	14	1226
904669	Không có	Không có	5658	5673	TAGATGACTGAACTCA	79	1227
904701	Không có	Không có	5761	5776	GCCTCCTCCAGTTTGC	34	1228
904733	Không có	Không có	5801	5816	GATAAACCTTGTCTCC	65	1229
904765	Không có	Không có	5856	5871	GTTTTGTAAGTGCAAC	73	1230
904797	Không có	Không có	5928	5943	GGAGACCTCCCTAAAC	33	1231
904829	Không có	Không có	5960	5975	GGCAAGGCTAAGTTCC	91	1232
904861	Không có	Không có	6111	6126	CAGCAAAGACAAGAAC	53	1233

904893	Không có	Không có	6201	6216	GTACAAAACTGCATTG	31	1234
904925	Không có	Không có	6255	6270	CACTAAACCCCACACC	26	1235
904957	Không có	Không có	6323	6338	GTGAGATCCAACTCGG	77	1236
904989	Không có	Không có	6374	6389	TGGGCCCACAGGATCC	4	1237
905021	Không có	Không có	6537	6552	ACTTCTGTTAGATACA	95	1238
905053	Không có	Không có	6594	6609	GTAACCCCCTGAAACT	45	1239
905085	Không có	Không có	6638	6653	AACATTCCTGGACAGG	31	1240
905117	Không có	Không có	6742	6757	CCCAGGTTTGGATGGA	49	1241
905149	Không có	Không có	6828	6843	AGGGAAATGAACGCAA	86	1242
905181	Không có	Không có	6988	7003	GCTGAGTGCTCTCGGC	57	1243

905213	Không có	Không có	7118	7133	GGGTACACGGCTCTCC	38	1244
905245	Không có	Không có	7239	7254	GTCTTGGGCACTCTCA	89	1245
905277	Không có	Không có	7300	7315	TAATGTCTCAAACTCC	90	1246
905309	Không có	Không có	7469	7484	ACCGCCCAAAACCATC	57	1247
905341	Không có	Không có	7836	7851	TGCACACACAAGAGAC	0	1248
905373	Không có	Không có	7922	7937	GGAATTATGGAATTGC	98	1249
905405	Không có	Không có	7995	8010	AACTCAAGTCAGTACA	81	1250
905437	Không có	Không có	8081	8096	CCCTGTAATCACACCC	71	1251
905501	Không có	Không có	8311	8326	TATTGGTTCAAAAGCA	87	1252
905533	Không có	Không có	8381	8396	CTGTTGGGTCAAACAC	41	1253

905565	Không có	Không có	8450	8465	AACATGAAGTGAGCCT	88	1254
905597	Không có	Không có	8621	8636	TTTTGGCACCTTCACC	76	1255
905629	Không có	Không có	8739	8754	ATTAGAGGGCTAGTGT	73	1256
905661	Không có	Không có	8824	8839	AAACTCAGGTGACTAC	75	1257
905693	Không có	Không có	8884	8899	TGGAGTCATTAGTGCT	91	1258
905725	Không có	Không có	8953	8968	AACAGCCATTGCATAA	10	1259

Bảng 19

Sự ức chế của APOL1 mARN bằng gapmer 3-10-3 cEt nhắm đích SEQ ID NO: 1 và 2

Số hợp chất	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 1	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 1 Vị trí kết thúc	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 2	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 2 Vị trí kết thúc	Trình tự	% ức chế	SEQ ID NO
793406	Không có	Không có	8306	8321	GTTCAAAAGCAGCATT	74	13
903426	24	39	517	532	CAAGATATACCGAGGA	0	1260
903458	125	140	618	633	TTCCCCTGGCAGAGAC	3	1261
903490	253	268	Không có	Không có	CCCTCGCTCCAGCTTC	61	1262
903522	303	318	4778	4793	CTTACTTTGAGGATCT	68	1263
903618	560	575	12651	12666	TACTGCTGGCCTTTAT	59	1264
903650	629	644	12720	12735	CGGAGCCTTCTTATGT	30	1265

903682	670	685	12761	12776	TGGTGCCTTTGTGGAC	0	1266
903714	741	756	12832	12847	CAGACCCATGCCGACG	37	1267
903746	811	826	12902	12917	AAGCGGCTGTGATTCC	60	1268
903778	850	865	12941	12956	TCTTTCCGTAGTCCAT	14	1269
903810	931	946	13022	13037	CACCCAAAAACTCCCT	59	1270
903842	1008	1023	13099	13114	GGCACGGATGTCCTTC	48	1271
903874	1084	1099	13175	13190	AGATTGGCTCAGTGAC	91	1272
903906	1127	1142	13218	13233	CTGGGTTCATTAACCC	0	1273
903938	1212	1227	13303	13318	CACGAGGTAGACTACA	56	1274
903970	1345	1360	13436	13451	GTTCTTGGTCCGCCTG	62	1275
904002	1741	1756	13832	13847	ACCCTCTTTATCCCCC	91	1276
904034	1799	1814	13890	13905	TGTGCTCAGCTATGGA	84	1277
904066	1926	1941	14017	14032	TTAGTCTAAAGTAAAC	44	1278
904098	2284	2299	14375	14390	TGCTGGTTCCTTCAAG	76	1279

904130	2413	2428	14504	14519	TCATTCTTCGGAGGAC	73	1280
904162	2511	2526	14602	14617	ATCAGGAAGCCGCTGC	52	1281
904194	2609	2624	14700	14715	ATGGCCCACCACCTGC	0	1282
904226	2736	2751	14827	14842	GCTAATTTTCTGACTG	96	1283
904258	2805	2820	14896	14911	GTCAATCCTGGGCGGC	63	1284
904322	Không có	Không có	1374	1389	TCATGATTGCAAAGCT	20	1285
904354	Không có	Không có	837	852	AGCTTTGTGAACCCAT	10	1286
904386	Không có	Không có	2482	2497	GCCCAAGCCCAGTCCA	0	1287
904418	Không có	Không có	3410	3425	AGGGTATATGAAAGTT	77	1288
904450	Không có	Không có	4340	4355	AGCCAGTGTGTATTGC	83	1289
904482	Không có	Không có	4733	4748	TTGCACCCTTGAGGAG	0	1290

904514	Không có	Không có	5058	5073	GCTAGGTGCCAGGGTA	78	1291
904546	Không có	Không có	5115	5130	CCCCCCCCCCCGCTGA	16	1292
904578	Không có	Không có	5303	5318	ACATTCCCACAGGGCC	0	1293
904610	Không có	Không có	5361	5376	GGATGTGGCAAAGGAC	54	1294
904642	Không có	Không có	5490	5505	GCCCTATTGTGTGGCA	0	1295
904674	Không có	Không có	5682	5697	ATTTTTCTTTGACCGG	64	1296
904706	Không có	Không có	5766	5781	ACGAAGCCTCCTCCAG	55	1297
904738	Không có	Không có	5807	5822	TCACCCGATAAACCTT	82	1298
904770	Không có	Không có	5868	5883	CCCAAACAGGCAGTTT	57	1299
904802	Không có	Không có	5933	5948	TATTCGGAGACCTCCC	5	1300

904834	Không có	Không có	5965	5980	ACCTGGGCAAGGCTAA	52	1301
904866	Không có	Không có	6138	6153	CTTACTCCACACCTTA	72	1302
904898	Không có	Không có	6206	6221	GTTTGGTACAAAACTG	0	1303
904930	Không có	Không có	6261	6276	TTGTCTCACTAAACCC	21	1304
904962	Không có	Không có	6330	6345	AAGACCAGTGAGATCC	50	1305
904994	Không có	Không có	6402	6417	AACCACCTGTAGGGAC	69	1306
905026	Không có	Không có	6542	6557	TGGGTACTTCTGTTAG	62	1307
905058	Không có	Không có	6600	6615	ACAGCTGTAACCCCCT	13	1308
905090	Không có	Không có	6680	6695	TGGTGGATATAAAAGC	39	1309
905122	Không có	Không có	6794	6809	AGCGATTGTCTTGTTT	72	1310

905154	Không có	Không có	6879	6894	TGCCGTGGCAACTCTG	6	1311
905186	Không có	Không có	7037	7052	GTTTTTCCTCAGTCCC	69	1312
905218	Không có	Không có	7159	7174	GGCACCTCCATGTTGC	0	1313
905250	Không có	Không có	7244	7259	TGCTGGTCTTGGGCAC	17	1314
905282	Không có	Không có	7339	7354	CCTTATAGCTTACCTG	64	1315
905314	Không có	Không có	7475	7490	AGAGTCACCGCCCAAA	58	1316
905346	Không có	Không có	7843	7858	CTTGCCGTGCACACAC	10	1317
905378	Không có	Không có	7939	7954	TGGTTTGCAGGGATCT	56	1318
905410	Không có	Không có	8001	8016	ACAAAGAACTCAAGTC	55	1319
905442	Không có	Không có	8088	8103	GACTGCTCCCTGTAAT	0	1320

905474	Không có	Không có	8175	8190	ATGTGTTTAGGCATTC	81	1321
905506	Không có	Không có	8327	8342	CATTGGGTTATGAAAT	48	1322
905538	Không có	Không có	8386	8401	CATGCCTGTTGGGTCA	46	1323
905570	Không có	Không có	8460	8475	GCTCAGCACCAACATG	0	1324
905602	Không có	Không có	8631	8646	ACTCCAACCCTTTTGG	10	1325
905634	Không có	Không có	8744	8759	ATTCTATTAGAGGGCT	85	1326
905666	Không có	Không có	8831	8846	AAGCTTTAAACTCAGG	62	1327
905698	Không có	Không có	8893	8908	CTTGTTTTATGGAGTC	97	1328
905730	Không có	Không có	8960	8975	AGTGCATAACAGCCAT	9	1329

Bảng 20

Sự ức chế của APOL1 mARN bằng gapmer 3-10-3 cEt nhắm đích SEQ ID NO: 1 và 2

Số hợp chất	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 1	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 1 Vị trí kết thúc	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 2	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 2 Vị trí kết thúc	Trình tự	% ức chế	SEQ ID NO
793406	Không có	Không có	8306	8321	GTTCAAAAGCAGCATT	74	13
903427	25	40	518	533	CCAAGATATACCGAGG	12	1330
903459	129	144	622	637	AATCTTCCCCTGGCAG	13	1331
903491	254	269	Không có	Không có	ACCCTCGCTCCAGCTT	50	1332
903523	306	321	4781	4796	GGGCTTACTTTGAGGA	0	1333
903619	561	576	12652	12667	GTACTGCTGGCCTTTA	47	1334
903651	630	645	12721	12736	ACGGAGCCTTCTTATG	34	1335

903683	671	686	12762	12777	GTGGTGCCTTTGTGGA	0	1336
903715	742	757	12833	12848	CCAGACCCATGCCGAC	49	1337
903747	812	827	12903	12918	AAAGCGGCTGTGATTC	29	1338
903779	851	866	12942	12957	TTCTTTCCGTAGTCCA	38	1339
903811	932	947	13023	13038	TCACCCAAAAACTCCC	72	1340
903843	1010	1025	13101	13116	AGGGCACGGATGTCCT	3	1341
903875	1085	1100	13176	13191	GAGATTGGCTCAGTGA	69	1342
903907	1128	1143	13219	13234	GCTGGGTTCATTAACC	6	1343
903939	1230	1245	13321	13336	TAAGTGCTTTGATTCG	89	1344
903971	1346	1361	13437	13452	AGTTCTTGGTCCGCCT	52	1345
904003	1742	1757	13833	13848	CACCCTCTTTATCCCC	85	1346
904035	1800	1815	13891	13906	CTGTGCTCAGCTATGG	73	1347
904067	1928	1943	14019	14034	CTTTAGTCTAAAGTAA	16	1348
904099	2334	2349	14425	14440	ACTCTTGGGCTTTCTC	91	1349

904131	2414	2429	14505	14520	TTCATTCTTCGGAGGA	63	1350
904163	2512	2527	14603	14618	CATCAGGAAGCCGCTG	23	1351
904195	2612	2627	14703	14718	GCCATGGCCCACCACC	0	1352
904227	2744	2759	14835	14850	GCTTTCATGCTAATTT	40	1353
904259	2806	2821	14897	14912	GGTCAATCCTGGGCGG	58	1354
904323	Không có	Không có	1375	1390	CTCATGATTGCAAAGC	69	1355
904355	Không có	Không có	869	884	CTCAGCAGTCAAAACC	24	1356
904387	Không có	Không có	2515	2530	GTTCCTAGAAGAAGCC	25	1357
904419	Không có	Không có	3411	3426	GAGGGTATATGAAAGT	59	1358
904451	Không có	Không có	4351	4366	TAGCTGGTGATAGCCA	27	1359
904483	Không có	Không có	4735	4750	TGTTGCACCCTTGAGG	23	1360

904515	Không có	Không có	5064	5079	TCATTTGCTAGGTGCC	84	1361
904547	Không có	Không có	5172	5187	GGTCAACCTCCTCTCC	3	1362
904579	Không có	Không có	5304	5319	TACATTCCCACAGGGC	23	1363
904611	Không có	Không có	5379	5394	CGCCAGGTCACACAGA	69	1364
904643	Không có	Không có	5491	5506	GGCCCTATTGTGTGGC	0	1365
904675	Không có	Không có	5683	5698	GATTTTTCTTTGACCG	95	1366
904707	Không có	Không có	5767	5782	CACGAAGCCTCCTCCA	38	1367
904739	Không có	Không có	5808	5823	TTCACCCGATAAACCT	69	1368
904771	Không có	Không có	5869	5884	ACCCAAACAGGCAGTT	2	1369
904803	Không có	Không có	5934	5949	GTATTCGGAGACCTCC	25	1370

904835	Không có	Không có	5966	5981	AACCTGGGCAAGGCTA	21	1371
904867	Không có	Không có	6140	6155	TGCTTACTCCACACCT	65	1372
904899	Không có	Không có	6210	6225	CCATGTTTGGTACAAA	61	1373
904931	Không có	Không có	6262	6277	CTTGTCTCACTAAACC	30	1374
904963	Không có	Không có	6331	6346	TAAGACCAGTGAGATC	41	1375
904995	Không có	Không có	6403	6418	AAACCACCTGTAGGGA	42	1376
905027	Không có	Không có	6543	6558	ATGGGTACTTCTGTTA	79	1377
905059	Không có	Không có	6604	6619	TAGAACAGCTGTAACC	48	1378
905091	Không có	Không có	6682	6697	GCTGGTGGATATAAAA	0	1379
905123	Không có	Không có	6795	6810	GAGCGATTGTCTTGTT	89	1380

905155	Không có	Không có	6880	6895	TTGCCGTGGCAACTCT	0	1381
905187	Không có	Không có	7038	7053	AGTTTTTCCTCAGTCC	56	1382
905219	Không có	Không có	7160	7175	AGGCACCTCCATGTTG	11	1383
905251	Không có	Không có	7256	7271	GGAGATTCCTCCTGCT	0	1384
905283	Không có	Không có	7340	7355	CCCTTATAGCTTACCT	64	1385
905315	Không có	Không có	7476	7491	GAGAGTCACCGCCCAA	65	1386
905347	Không có	Không có	7844	7859	TCTTGCCGTGCACACA	26	1387
905379	Không có	Không có	7940	7955	GTGGTTTGCAGGGATC	82	1388
905411	Không có	Không có	8006	8021	GGTCTACAAAGAACTC	42	1389
905443	Không có	Không có	8089	8104	GGACTGCTCCCTGTAA	17	1390

905475	Không có	Không có	8176	8191	GATGTGTTTAGGCATT	84	1391
905507	Không có	Không có	8329	8344	ATCATTGGGTTATGAA	15	1392
905539	Không có	Không có	8387	8402	ACATGCCTGTTGGGTC	48	1393
905571	Không có	Không có	8461	8476	AGCTCAGCACCAACAT	22	1394
905603	Không có	Không có	8632	8647	GACTCCAACCCTTTTG	19	1395
905635	Không có	Không có	8745	8760	AATTCTATTAGAGGGC	80	1396
905667	Không có	Không có	8832	8847	GAAGCTTTAAACTCAG	83	1397
905699	Không có	Không có	8894	8909	ACTTGTTTTATGGAGT	30	1398
905731	Không có	Không có	8961	8976	GAGTGCATAACAGCCA	9	1399

Bảng 21

Sự ức chế của APOL1 mARN bằng gapmer 3-10-3 cEt nhắm đích SEQ ID NO: 1 và 2

Số hợp chất	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 1	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 1 Vị trí kết thúc	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 2	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 2 Vị trí kết thúc	Trình tự	% ức chế	SEQ ID NO
793406	Không có	Không có	8306	8321	GTTCAAAAGCAGCATT	84	13
903436	41	56	534	549	ACAGGTCCTCCAGTCC	37	1400
903468	154	169	2364	2379	TGTCGCTGCAGGGCCT	35	1401
903500	263	278	12661	12676	TTTTGTTGCACCCTCG	84	1402
903532	346	361	Không có	Không có	TGCTCTCTGGGTCCAT	8	1403
903628	570	585	Không có	Không có	CCAGTTTCTGTACTGC	23	1404
903660	642	657	12733	12748	ATCTGCAAGGGCACGG	39	1405

903692	680	695	12771	12786	TTGGCGATGGTGGTGC	0	1406
903724	758	773	12849	12864	CCCTCTGTGAAGGGTG	0	1407
903756	824	839	12915	12930	GTAATCCCGGTCAAAG	41	1408
903788	862	877	12953	12968	GTGTCCACCACTTCTT	18	1409
903820	968	983	13059	13074	GTATTGCCAGCTAAGG	94	1410
903852	1032	1047	13123	13138	AAGATTGGCTCTGGCT	74	1411
903884	1097	1112	13188	13203	CCGCTTTCAGCTGAGA	39	1412
903916	1158	1173	13249	13264	GAGCTTGACTCCTCTG	5	1413
903948	1241	1256	13332	13347	GCCCCCTCATGTAAGT	11	1414
903980	1382	1397	13473	13488	ATATCTCTCCTGGTGG	69	1415
904012	1755	1770	13846	13861	ATAAACTTTACCTCAC	62	1416
904044	1842	1857	13933	13948	CTTCTCCTTGCTGCAC	84	1417
904076	1949	1964	14040	14055	CACCCGGCCCCCCAAT	36	1418
904108	2348	2363	14439	14454	ATCCAACTGTTCTAAC	64	1419

904140	2486	2501	14577	14592	ATATGCCCCCAGGAGG	40	1420
904172	2527	2542	14618	14633	CACCCCAATGACCATC	63	1421
904204	2679	2694	14770	14785	TGGTTCTCACATACTC	91	1422
904236	2777	2792	14868	14883	CTAGAGATCTGAGCTT	14	1423
904268	2846	2861	14937	14952	CAGCTTGATGAGTAGG	21	1424
904300	Không có	Không có	2354	2369	GGGCCTCCTCCTTGAG	2	1425
904364	Không có	Không có	1115	1130	AAGTTGGTGCTCAGAC	8	1426
904396	Không có	Không có	2572	2587	ACAGCGGGTCCTCCCT	60	1427
904428	Không có	Không có	3809	3824	TCGCATAAAACTTTGC	43	1428
904460	Không có	Không có	4464	4479	CAGAGGACGGGCAGCC	0	1429
904492	Không có	Không có	4914	4929	AGTCCATCCGGGTTCT	27	1430

904524	Không có	Không có	5074	5089	CCCACTTGAGTCATTT	67	1431
904556	Không có	Không có	5201	5216	AGAGCGGGAGGTGACA	25	1432
904588	Không có	Không có	5314	5329	TCAGGCCCGATACATT	0	1433
904620	Không có	Không có	5415	5430	ATTATTCTCATGGTAC	73	1434
904652	Không có	Không có	5500	5515	CCTTAGGGAGGCCCTA	16	1435
904684	Không có	Không có	5702	5717	AAAATTCTATTGGGCC	0	1436
904716	Không có	Không có	5779	5794	TTTTCACCATAGCACG	87	1437
904748	Không có	Không có	5828	5843	GTCCTTACTGCAGTTT	95	1438
904780	Không có	Không có	5891	5906	CAGGGATTTTCCAACA	77	1439
904812	Không có	Không có	5943	5958	GTCTCACCTGTATTCG	34	1440

904844	Không có	Không có	6022	6037	TTGCACTAAAAGCTGA	62	1441
904876	Không có	Không có	6153	6168	CCAGAAATCCTTATGC	35	1442
904908	Không có	Không có	6223	6238	GTTCCATGTATGCCCA	85	1443
904940	Không có	Không có	6280	6295	ACACTCAATCATACCC	64	1444
904972	Không có	Không có	6341	6356	CCAATTCAGCTAAGAC	73	1445
905004	Không có	Không có	6414	6429	AGGAGTTGCTGAAACC	69	1446
905036	Không có	Không có	6553	6568	GTCATATCAGATGGGT	92	1447
905068	Không có	Không có	6616	6631	CTACGAGGCCTTTAGA	23	1448
905100	Không có	Không có	6721	6736	CCTCTGGCACTAAATC	40	1449
905132	Không có	Không có	6804	6819	TGGCTGGGCGAGCGAT	38	1450

905164	Không có	Không có	6889	6904	CTGACTTGGTTGCCGT	60	1451
905196	Không có	Không có	7080	7095	GGGCCTGTTATTAAAC	0	1452
905228	Không có	Không có	7169	7184	TGATCCTTGAGGCACC	28	1453
905260	Không có	Không có	7270	7285	AACTACCATGCAAAGG	38	1454
905292	Không có	Không có	7380	7395	ACTCCTTATGTTTTGA	94	1455
905324	Không có	Không có	7485	7500	CCAGACAGCGAGAGTC	78	1456
905356	Không có	Không có	7862	7877	GCATGATGTAAAATTG	6	1457
905388	Không có	Không có	7975	7990	AGGATTACTCCTGAAG	0	1458
905420	Không có	Không có	8017	8032	AAATAATGGTAGGTCT	77	1459
905452	Không có	Không có	8120	8135	GGTATATTCCTGACCA	25	1460

905484	Không có	Không có	8185	8200	TGGAATCCAGATGTGT	65	1461
905516	Không có	Không có	8340	8355	AATATCAACACATCAT	82	1462
905548	Không có	Không có	8409	8424	CCAGTGATCACTTCCA	78	1463
905580	Không có	Không có	8517	8532	AACATTGAAACACCAG	94	1464
905612	Không có	Không có	8665	8680	AGCTTCCATAAGCCAG	12	1465
905644	Không có	Không có	8756	8771	GGTAGGGCTCTAATTC	60	1466
905676	Không có	Không có	8867	8882	TAGAGGGAATTGTGTG	61	1467
905708	Không có	Không có	8907	8922	GCTGTGATGTGGGACT	89	1468
905740	Không có	Không có	8971	8986	GAAAGTGTGGGAGTGC	8	1469

Bảng 22

Sự ức chế của APOL1 mARN bằng gapmer 3-10-3 cEt nhắm đích SEQ ID NO: 1 và 2

Số hợp chất	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 1	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 1 Vị trí kết thúc	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 2	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 2 Vị trí kết thúc	Trình tự	% ức chế	SEQ ID NO
793406	Không có	Không có	8306	8321	GTTCAAAAGCAGCATT	82	13
903437	42	57	535	550	GACAGGTCCTCCAGTC	14	1470
903469	155	170	2365	2380	ATGTCGCTGCAGGGCC	18	1471
903533	349	364	Không có	Không có	TACTGCTCTCTGGGTC	33	1472
903629	571	586	12662	12677	ACCAGTTTCTGTACTG	4	1473
903661	643	658	12734	12749	CATCTGCAAGGGCACG	43	1474
903693	681	696	12772	12787	ATTGGCGATGGTGGTG	27	1475

903725	759	774	12850	12865	TCCCTCTGTGAAGGGT	0	1476
903757	827	842	12918	12933	CTGGTAATCCCGGTCA	63	1477
903789	863	878	12954	12969	TGTGTCCACCACTTCT	39	1478
903821	969	984	13060	13075	AGTATTGCCAGCTAAG	98	1479
903853	1033	1048	13124	13139	GAAGATTGGCTCTGGC	91	1480
903885	1098	1113	13189	13204	ACCGCTTTCAGCTGAG	10	1481
903917	1159	1174	13250	13265	TGAGCTTGACTCCTCT	6	1482
903949	1242	1257	13333	13348	TGCCCCCTCATGTAAG	46	1483
903981	1384	1399	13475	13490	GCATATCTCTCCTGGT	81	1484
904013	1764	1779	13855	13870	CTCAGTTCCATAAACT	87	1485
904045	1844	1859	13935	13950	GCCTTCTCCTTGCTGC	57	1486
904077	1950	1965	14041	14056	ACACCCGGCCCCCCAA	49	1487
904109	2349	2364	14440	14455	TATCCAACTGTTCTAA	68	1488
904141	2487	2502	14578	14593	GATATGCCCCCAGGAG	84	1489

904173	2528	2543	14619	14634	CCACCCCAATGACCAT	67	1490
904205	2680	2695	14771	14786	TTGGTTCTCACATACT	84	1491
904237	2778	2793	14869	14884	TCTAGAGATCTGAGCT	20	1492
904269	2847	2862	14938	14953	CCAGCTTGATGAGTAG	30	1493
904365	Không có	Không có	1116	1131	CAAGTTGGTGCTCAGA	0	1494
904397	Không có	Không có	2583	2598	TCAACTAGGATACAGC	82	1495
904429	Không có	Không có	3817	3832	ATCCTTCTTCGCATAA	80	1496
904461	Không có	Không có	4467	4482	AATCAGAGGACGGGCA	5	1497
904493	Không có	Không có	4916	4931	CTAGTCCATCCGGGTT	49	1498
904525	Không có	Không có	5075	5090	CCCCACTTGAGTCATT	57	1499
904557	Không có	Không có	5202	5217	CAGAGCGGGAGGTGAC	24	1500

904589	Không có	Không có	5315	5330	ATCAGGCCCGATACAT	0	1501
904621	Không có	Không có	5436	5451	CTCAAGACAACATGGG	43	1502
904653	Không có	Không có	5501	5516	CCCTTAGGGAGGCCCT	13	1503
904685	Không có	Không có	5721	5736	CTTACTCAATTAACTC	77	1504
904717	Không có	Không có	5782	5797	ACTTTTTCACCATAGC	94	1505
904749	Không có	Không có	5829	5844	TGTCCTTACTGCAGTT	82	1506
904781	Không có	Không có	5892	5907	CCAGGGATTTTCCAAC	69	1507
904813	Không có	Không có	5944	5959	GGTCTCACCTGTATTC	32	1508
904845	Không có	Không có	6023	6038	TTTGCACTAAAAGCTG	67	1509
904877	Không có	Không có	6154	6169	CCCAGAAATCCTTATG	37	1510

904909	Không có	Không có	6224	6239	CGTTCCATGTATGCCC	93	1511
904941	Không có	Không có	6281	6296	CACACTCAATCATACC	22	1512
904973	Không có	Không có	6343	6358	GGCCAATTCAGCTAAG	7	1513
905069	Không có	Không có	6617	6632	CCTACGAGGCCTTTAG	59	1514
905101	Không có	Không có	6722	6737	ACCTCTGGCACTAAAT	59	1515
905133	Không có	Không có	6805	6820	TTGGCTGGGCGAGCGA	61	1516
905165	Không có	Không có	6890	6905	GCTGACTTGGTTGCCG	10	1517
905197	Không có	Không có	7081	7096	TGGGCCTGTTATTAAA	14	1518
905229	Không có	Không có	7170	7185	CTGATCCTTGAGGCAC	72	1519
905261	Không có	Không có	7271	7286	CAACTACCATGCAAAG	53	1520

905293	Không có	Không có	7381	7396	AACTCCTTATGTTTTG	89	1521
905325	Không có	Không có	7486	7501	TCCAGACAGCGAGAGT	83	1522
905357	Không có	Không có	7863	7878	GGCATGATGTAAAATT	33	1523
905389	Không có	Không có	7977	7992	GCAGGATTACTCCTGA	10	1524
905421	Không có	Không có	8053	8068	ACAGTGAAACAAGCAA	93	1525
905453	Không có	Không có	8121	8136	TGGTATATTCCTGACC	35	1526
905485	Không có	Không có	8201	8216	CCTTAATGTAAATTCC	90	1527
905517	Không có	Không có	8345	8360	ATGTGAATATCAACAC	74	1528
905549	Không có	Không có	8410	8425	CCCAGTGATCACTTCC	78	1529
905581	Không có	Không có	8518	8533	GAACATTGAAACACCA	93	1530

905613	Không có	Không có	8666	8681	CAGCTTCCATAAGCCA	30	1531
905645	Không có	Không có	8767	8782	GAGATCACAAGGGTAG	98	1532
905677	Không có	Không có	8868	8883	ATAGAGGGAATTGTGT	45	1533
905709	Không có	Không có	8908	8923	AGCTGTGATGTGGGAC	63	1534
905741	Không có	Không có	8978	8993	GTTGGAGGAAAGTGTG	19	1535
905773	Không có	Không có	9795	9810	TCTGACATAAGCCCAG	0	1536
905805	Không có	Không có	10425	10440	AGAACCACCTATATAA	60	1537

Bảng 23

Sự ức chế của APOL1 mARN bằng gapmer 3-10-3 cEt nhắm đích SEQ ID NO: 1 và 2

Số hợp chất	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 1	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 1 Vị trí kết thúc	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 2	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 2 Vị trí kết thúc	Trình tự	% ức chế	SEQ ID NO
793406	Không có	Không có	8306	8321	GTTCAAAAGCAGCATT	88	13
903422	20	35	513	528	ATATACCGAGGAATTC	7	1538
903454	77	92	570	585	ATCCCACCTCCAGTTA	49	1539
903486	218	233	4511	4526	CCAAGGAAAAGTGCAC	47	1540
903518	297	312	4772	4787	TTGAGGATCTCCAGTA	55	1541
903614	543	558	12634	12649	GTGCCAGTTTTTGTCT	0	1542
903646	625	640	12716	12731	GCCTTCTTATGTTATC	30	1543
903678	665	680	12756	12771	CCTTTGTGGACCTTCT	71	1544

903710	737	752	12828	12843	CCCATGCCGACGAGGG	11	1545
903742	807	822	12898	12913	GGCTGTGATTCCCAAC	28	1546
903774	845	860	12936	12951	CCGTAGTCCATGGTAC	11	1547
903806	902	917	12993	13008	TTGTCAAGGCTTTTGA	69	1548
903838	1004	1019	13095	13110	CGGATGTCCTTCCCAA	23	1549
903870	1080	1095	13171	13186	TGGCTCAGTGACCCGG	31	1550
903902	1122	1137	13213	13228	TTCATTAACCCTCTCC	74	1551
903934	1208	1223	13299	13314	AGGTAGACTACATCCA	40	1552
903966	1341	1356	13432	13447	TTGGTCCGCCTGCAGA	64	1553
903998	1708	1723	13799	13814	TTGGGTCAAAAGCGAT	92	1554
904030	1794	1809	13885	13900	TCAGCTATGGAAATGC	93	1555
904062	1921	1936	14012	14027	CTAAAGTAAACTGCTT	63	1556
904094	2279	2294	14370	14385	GTTCCTTCAAGCCTCC	92	1557
904126	2408	2423	14499	14514	CTTCGGAGGACATTGA	70	1558

904158	2506	2521	14597	14612	GAAGCCGCTGCCTGAC	78	1559
904190	2594	2609	14685	14700	CCCTTCAGTGTTCAAG	89	1560
904222	2720	2735	14811	14826	TTTACTTACCGGGTAA	22	1561
904254	2801	2816	14892	14907	ATCCTGGGCGGCGACA	84	1562
904318	Không có	Không có	1345	1360	AGGCACCATTCTGCAA	29	1563
904350	Không có	Không có	820	835	TGAGCTGTTTCCCCAA	39	1564
904382	Không có	Không có	2474	2489	CCAGTCCAATTGTGCA	43	1565
904414	Không có	Không có	2828	2843	TGTTCACTGTGTGATC	74	1566
904446	Không có	Không có	4306	4321	GCCTCTTACATGTGTC	52	1567
904478	Không có	Không có	4693	4708	TGTGAGCCACCAGTGG	0	1568
904510	Không có	Không có	5024	5039	GGGCCGTGTCACCCTA	8	1569

904542	Không có	Không có	5111	5126	CCCCCCCGCTGATTCC	19	1570
904574	Không có	Không có	5241	5256	ACCAGCCTCAGGTGGA	12	1571
904606	Không có	Không có	5353	5368	CAAAGGACAGACCGGG	64	1572
904638	Không có	Không có	5464	5479	AGGCCAGGTAGCCGTG	9	1573
904670	Không có	Không có	5659	5674	TTAGATGACTGAACTC	75	1574
904702	Không có	Không có	5762	5777	AGCCTCCTCCAGTTTG	32	1575
904734	Không có	Không có	5802	5817	CGATAAACCTTGTCTC	44	1576
904766	Không có	Không có	5858	5873	CAGTTTTGTAAGTGCA	97	1577
904798	Không có	Không có	5929	5944	CGGAGACCTCCCTAAA	12	1578
904830	Không có	Không có	5961	5976	GGGCAAGGCTAAGTTC	56	1579

904862	Không có	Không có	6112	6127	CCAGCAAAGACAAGAA	87	1580
904894	Không có	Không có	6202	6217	GGTACAAAACTGCATT	78	1581
904926	Không có	Không có	6256	6271	TCACTAAACCCCACAC	0	1582
904958	Không có	Không có	6325	6340	CAGTGAGATCCAACTC	40	1583
904990	Không có	Không có	6375	6390	ATGGGCCCACAGGATC	0	1584
905022	Không có	Không có	6538	6553	TACTTCTGTTAGATAC	92	1585
905054	Không có	Không có	6595	6610	TGTAACCCCCTGAAAC	17	1586
905086	Không có	Không có	6641	6656	TGAAACATTCCTGGAC	85	1587
905118	Không có	Không có	6743	6758	ACCCAGGTTTGGATGG	33	1588
905150	Không có	Không có	6875	6890	GTGGCAACTCTGTAAG	10	1589

905182	Không có	Không có	6989	7004	GGCTGAGTGCTCTCGG	60	1590
905214	Không có	Không có	7119	7134	AGGGTACACGGCTCTC	45	1591
905246	Không có	Không có	7240	7255	GGTCTTGGGCACTCTC	79	1592
905278	Không có	Không có	7301	7316	ATAATGTCTCAAACTC	77	1593
905310	Không có	Không có	7470	7485	CACCGCCCAAAACCAT	25	1594
905342	Không có	Không có	7838	7853	CGTGCACACACAAGAG	0	1595
905374	Không có	Không có	7923	7938	GGGAATTATGGAATTG	83	1596
905406	Không có	Không có	7996	8011	GAACTCAAGTCAGTAC	73	1597
905438	Không có	Không có	8083	8098	CTCCCTGTAATCACAC	40	1598
905470	Không có	Không có	8168	8183	TAGGCATTCAGAATTT	71	1599

905502	Không có	Không có	8313	8328	ATTATTGGTTCAAAAG	35	1600
905534	Không có	Không có	8382	8397	CCTGTTGGGTCAAACA	45	1601
905566	Không có	Không có	8452	8467	CCAACATGAAGTGAGC	79	1602
905598	Không có	Không có	8622	8637	CTTTTGGCACCTTCAC	83	1603
905630	Không có	Không có	8740	8755	TATTAGAGGGCTAGTG	55	1604
905662	Không có	Không có	8825	8840	TAAACTCAGGTGACTA	60	1605
905694	Không có	Không có	8885	8900	ATGGAGTCATTAGTGC	85	1606
905726	Không có	Không có	8954	8969	TAACAGCCATTGCATA	6	1607

Bảng 24

Sự ức chế của APOL1 mARN bằng gapmer 3-10-3 cEt nhắm đích SEQ ID NO: 1 và 2

Số hợp chất	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 1	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 1 Vị trí kết thúc	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 2	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 2 Vị trí kết thúc	Trình tự	% ức chế	SEQ ID NO
793406	Không có	Không có	8306	8321	GTTCAAAAGCAGCATT	87	13
903423	21	36	514	529	GATATACCGAGGAATT	17	1608
903455	78	93	571	586	GATCCCACCTCCAGTT	29	1609
903487	220	235	4513	4528	CACCAAGGAAAAGTGC	3	1610
903519	300	315	4775	4790	ACTTTGAGGATCTCCA	66	1611
903615	544	559	12635	12650	CGTGCCAGTTTTTGTC	0	1612
903647	626	641	12717	12732	AGCCTTCTTATGTTAT	44	1613
903679	666	681	12757	12772	GCCTTTGTGGACCTTC	77	1614

903711	738	753	12829	12844	ACCCATGCCGACGAGG	19	1615
903743	808	823	12899	12914	CGGCTGTGATTCCCAA	19	1616
903775	846	861	12937	12952	TCCGTAGTCCATGGTA	5	1617
903807	907	922	12998	13013	TCAATTTGTCAAGGCT	94	1618
903839	1005	1020	13096	13111	ACGGATGTCCTTCCCA	40	1619
903871	1081	1096	13172	13187	TTGGCTCAGTGACCCG	44	1620
903903	1124	1139	13215	13230	GGTTCATTAACCCTCT	39	1621
903935	1209	1224	13300	13315	GAGGTAGACTACATCC	29	1622
903967	1342	1357	13433	13448	CTTGGTCCGCCTGCAG	42	1623
903999	1709	1724	13800	13815	TTTGGGTCAAAAGCGA	89	1624
904031	1796	1811	13887	13902	GCTCAGCTATGGAAAT	77	1625
904063	1923	1938	14014	14029	GTCTAAAGTAAACTGC	88	1626
904095	2281	2296	14372	14387	TGGTTCCTTCAAGCCT	35	1627
904127	2409	2424	14500	14515	TCTTCGGAGGACATTG	64	1628

904159	2507	2522	14598	14613	GGAAGCCGCTGCCTGA	80	1629
904191	2595	2610	14686	14701	GCCCTTCAGTGTTCAA	47	1630
904223	2721	2736	14812	14827	GTTTACTTACCGGGTA	83	1631
904255	2802	2817	14893	14908	AATCCTGGGCGGCGAC	79	1632
904319	Không có	Không có	1347	1362	ACAGGCACCATTCTGC	38	1633
904351	Không có	Không có	825	840	CCATCTGAGCTGTTTC	30	1634
904383	Không có	Không có	2475	2490	CCCAGTCCAATTGTGC	34	1635
904415	Không có	Không có	2885	2900	TTGCTGTAAGGGACAA	53	1636
904447	Không có	Không có	4310	4325	CAGAGCCTCTTACATG	47	1637
904479	Không có	Không có	4694	4709	ATGTGAGCCACCAGTG	46	1638
904511	Không có	Không có	5025	5040	TGGGCCGTGTCACCCT	9	1639

904543	Không có	Không có	5112	5127	CCCCCCCCGCTGATTC	43	1640
904575	Không có	Không có	5243	5258	GGACCAGCCTCAGGTG	0	1641
904607	Không có	Không có	5354	5369	GCAAAGGACAGACCGG	32	1642
904639	Không có	Không có	5465	5480	CAGGCCAGGTAGCCGT	22	1643
904671	Không có	Không có	5660	5675	TTTAGATGACTGAACT	69	1644
904703	Không có	Không có	5763	5778	AAGCCTCCTCCAGTTT	23	1645
904735	Không có	Không có	5803	5818	CCGATAAACCTTGTCT	67	1646
904767	Không có	Không có	5859	5874	GCAGTTTTGTAAGTGC	43	1647
904799	Không có	Không có	5930	5945	TCGGAGACCTCCCTAA	25	1648
904831	Không có	Không có	5962	5977	TGGGCAAGGCTAAGTT	49	1649

904863	Không có	Không có	6135	6150	ACTCCACACCTTAATT	36	1650
904895	Không có	Không có	6203	6218	TGGTACAAAACTGCAT	66	1651
904927	Không có	Không có	6257	6272	CTCACTAAACCCCACA	29	1652
904959	Không có	Không có	6326	6341	CCAGTGAGATCCAACT	70	1653
904991	Không có	Không có	6376	6391	GATGGGCCCACAGGAT	2	1654
905023	Không có	Không có	6539	6554	GTACTTCTGTTAGATA	66	1655
905055	Không có	Không có	6597	6612	GCTGTAACCCCCTGAA	85	1656
905087	Không có	Không có	6645	6660	GCCCTGAAACATTCCT	20	1657
905119	Không có	Không có	6744	6759	AACCCAGGTTTGGATG	40	1658
905151	Không có	Không có	6876	6891	CGTGGCAACTCTGTAA	41	1659

905183	Không có	Không có	6991	7006	TCGGCTGAGTGCTCTC	63	1660
905215	Không có	Không có	7120	7135	CAGGGTACACGGCTCT	40	1661
905247	Không có	Không có	7241	7256	TGGTCTTGGGCACTCT	76	1662
905279	Không có	Không có	7335	7350	ATAGCTTACCTGTGGG	38	1663
905311	Không có	Không có	7471	7486	TCACCGCCCAAAACCA	29	1664
905343	Không có	Không có	7839	7854	CCGTGCACACACAAGA	0	1665
905375	Không có	Không có	7928	7943	GATCTGGGAATTATGG	62	1666
905407	Không có	Không có	7997	8012	AGAACTCAAGTCAGTA	92	1667
905439	Không có	Không có	8084	8099	GCTCCCTGTAATCACA	35	1668
905471	Không có	Không có	8172	8187	TGTTTAGGCATTCAGA	86	1669

905503	Không có	Không có	8317	8332	TGAAATTATTGGTTCA	6	1670
905535	Không có	Không có	8383	8398	GCCTGTTGGGTCAAAC	60	1671
905567	Không có	Không có	8453	8468	ACCAACATGAAGTGAG	72	1672
905599	Không có	Không có	8623	8638	CCTTTTGGCACCTTCA	93	1673
905631	Không có	Không có	8741	8756	CTATTAGAGGGCTAGT	78	1674
905663	Không có	Không có	8827	8842	TTTAAACTCAGGTGAC	64	1675
905695	Không có	Không có	8886	8901	TATGGAGTCATTAGTG	81	1676
905727	Không có	Không có	8955	8970	ATAACAGCCATTGCAT	14	1677

Bảng 25

Sự ức chế của APOL1 mARN bằng gapmer 3-10-3 cEt nhắm đích SEQ ID NO: 1 và 2

Số hợp chất	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 1	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 1 Vị trí kết thúc	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 2	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 2 Vị trí kết thúc	Trình tự	% ức chế	SEQ ID NO
793406	Không có	Không có	8306	8321	GTTCAAAAGCAGCATT	95	13
903501	264	279	Không có	Không có	GTTTTGTTGCACCCTC	98	1678
903543	402	417	9065	9080	ATTCTGTGTGCTCACT	98	1679
903545	405	420	9068	9083	CAGATTCTGTGTGCTC	98	1680
903556	419	434	9082	9097	GTCAGCAGGAGTAGCA	65	1681
903557	421	436	9084	9099	CAGTCAGCAGGAGTAG	84	1682
903558	422	437	9085	9100	TCAGTCAGCAGGAGTA	92	1683

903564	429	444	9092	9107	CTCATTATCAGTCAGC	94	1684
903567	434	449	9097	9112	CAGGCCTCATTATCAG	40	1685
903568	435	450	9098	9113	CCAGGCCTCATTATCA	52	1686
903569	436	451	9099	9114	TCCAGGCCTCATTATC	69	1687
903570	437	452	9100	9115	TTCCAGGCCTCATTAT	55	1688
903571	438	453	9101	9116	GTTCCAGGCCTCATTA	74	1689
903572	439	454	9102	9117	CGTTCCAGGCCTCATT	97	1690
903573	440	455	9103	9118	CCGTTCCAGGCCTCAT	81	1691
903574	441	456	9104	9119	TCCGTTCCAGGCCTCA	85	1692
903575	443	458	9106	9121	AATCCGTTCCAGGCCT	52	1693
903576	444	459	9107	9122	GAATCCGTTCCAGGCC	55	1694
903577	445	460	9108	9123	CGAATCCGTTCCAGGC	45	1695
903578	446	461	9109	9124	ACGAATCCGTTCCAGG	43	1696
903579	447	462	9110	9125	CACGAATCCGTTCCAG	61	1697

903581	449	464	9112	9127	GCCACGAATCCGTTCC	35	1698
903582	450	465	9113	9128	AGCCACGAATCCGTTC	53	1699
903583	451	466	9114	9129	CAGCCACGAATCCGTT	47	1700
903584	452	467	9115	9130	GCAGCCACGAATCCGT	40	1701
903585	453	468	9116	9131	AGCAGCCACGAATCCG	82	1702
903586	469	484	Không có	Không có	TCCTGGGCAGTTCAGC	53	1703
903587	471	486	Không có	Không có	ATTCCTGGGCAGTTCA	89	1704
903589	473	488	Không có	Không có	TCATTCCTGGGCAGTT	74	1705
903592	501	516	12592	12607	GTCCAGAGCTTTACGG	65	1706
903595	504	519	12595	12610	GTTGTCCAGAGCTTTA	94	1707
903596	505	520	12596	12611	GGTTGTCCAGAGCTTT	98	1708
903597	506	521	12597	12612	AGGTTGTCCAGAGCTT	83	1709

903598	507	522	12598	12613	AAGGTTGTCCAGAGCT	80	1710
903599	508	523	12599	12614	CAAGGTTGTCCAGAGC	91	1711
903600	509	524	12600	12615	GCAAGGTTGTCCAGAG	90	1712
903606	515	530	12606	12621	TGTCTTGCAAGGTTGT	98	1713
903607	516	531	12607	12622	TTGTCTTGCAAGGTTG	96	1714
903639	616	631	12707	12722	TGTTATCCTCAAGCTC	76	1715
903959	1334	1349	13425	13440	GCCTGCAGAATCTTAT	65	1716
903991	1394	1409	13485	13500	CCCCTGCCAGGCATAT	71	1717
903997	1707	1722	13798	13813	TGGGTCAAAAGCGATG	96	1718
904055	1867	1882	13958	13973	TTATTGCAGGCTCCAA	96	1719
904221	2719	2734	14810	14825	TTACTTACCGGGTAAG	57	1720
904279	Không có	Không có	449	464	CAGCAAACACGCTCCC	23	1721
904509	Không có	Không có	5023	5038	GGCCGTGTCACCCTAA	46	1722

904637	Không có	Không có	5463	5478	GGCCAGGTAGCCGTGT	46	1723
904951	Không có	Không có	6306	6321	GCTGGGTCTGACCCAC	0	1724
905005	Không có	Không có	6415	6430	AAGGAGTTGCTGAAAC	75	1725
905015	Không có	Không có	6438	6453	GCAGGTTCACATGACA	88	1726
905019	Không có	Không có	6534	6549	TCTGTTAGATACAAAC	92	1727
905037	Không có	Không có	6570	6585	TGGGAAACTCAACTGG	77	1728
905111	Không có	Không có	6734	6749	TGGATGGAAGGAACCT	73	1729
905469	Không có	Không có	8164	8179	CATTCAGAATTTCCAC	98	1730
905837	Không có	Không có	11345	11360	CCCACCATTGATGGGT	30	1731
905869	Không có	Không có	12150	12165	TCACTATCGATCAAAT	53	1732

Bảng 26

Sự ức chế của APOL1 mARN bằng gapmer 3-10-3 cEt nhắm đích SEQ ID NO: 1 và 2

Số hợp chất	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 1	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 1 Vị trí kết thúc	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 2	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 2 Vị trí kết thúc	Trình tự	% ức chế	SEQ ID NO
905758	Không có	Không có	9461	9476	CACTTTACATGCACGA	90	1733
905867	Không có	Không có	12079	12094	TCATCATAGATACTCC	87	1734
972204	Không có	Không có	9219	9234	GGAGGTGTGCCTGTCA	49	1735
972206	Không có	Không có	9311	9326	GCTACTCACTGCCAGC	0	1736
972208	Không có	Không có	9356	9371	AGAAATGACCCTGTTC	31	1737
972210	Không có	Không có	9450	9465	CACGATCTCATTTTTC	79	1738

972212	Không có	Không có	9453	9468	ATGCACGATCTCATTT	5	1739
972214	Không có	Không có	9455	9470	ACATGCACGATCTCAT	48	1740
972216	Không có	Không có	9458	9473	TTTACATGCACGATCT	66	1741
972218	Không có	Không có	9460	9475	ACTTTACATGCACGAT	89	1742
972220	Không có	Không có	9481	9496	GTGTCAGTCATTATGC	79	1743
972222	Không có	Không có	9501	9516	GTTAACTGTGCACCTA	25	1744
972224	Không có	Không có	9519	9534	AGCTTGTAAGATGTTA	44	1745
972226	Không có	Không có	9551	9566	GAAGATCCTTAACCCT	46	1746
972228	Không có	Không có	9622	9637	ACATTGGTTAGGTCAG	82	1747
972230	Không có	Không có	9624	9639	ACACATTGGTTAGGTC	55	1748

972232	Không có	Không có	9672	9687	GGAATTCCTCAGATGA	15	1749
972234	Không có	Không có	9678	9693	GTTTATGGAATTCCTC	95	1750
972236	Không có	Không có	9689	9704	GGTCCTGCCGTGTTTA	29	1751
972238	Không có	Không có	9846	9861	TCCTATCACATTGAGT	37	1752
972240	Không có	Không có	9869	9884	TGCCTCTAAGGCCTTC	10	1753
972242	Không có	Không có	9904	9919	ATCTTGGTGTTGGTTC	68	1754
972244	Không có	Không có	10059	10074	TTAAGTTTCAAGCCCT	77	1755
972246	Không có	Không có	10072	10087	GTTCATGACCTCCTTA	76	1756
972248	Không có	Không có	10083	10098	GTCCTCTGCAAGTTCA	65	1757
972250	Không có	Không có	10125	10140	GATCATCCAGACAGGG	27	1758

972252	Không có	Không có	10196	10211	GAACTTGCCAGTTCCA	32	1759
972254	Không có	Không có	10257	10272	TGCTTGTCAATGTCAG	72	1760
972256	Không có	Không có	10265	10280	AGACATACTGCTTGTC	0	1761
972258	Không có	Không có	10285	10300	TACTATGAAAATGGTC	11	1762
972260	Không có	Không có	10297	10312	AGCAACTAATTCTACT	47	1763
972262	Không có	Không có	10307	10322	ACAAATTGGCAGCAAC	81	1764
972264	Không có	Không có	10309	10324	ACACAAATTGGCAGCA	72	1765
972266	Không có	Không có	10420	10435	CACCTATATAAATTGC	39	1766
972268	Không có	Không có	10464	10479	GCAATTTTATGGAACC	94	1767
972270	Không có	Không có	10507	10522	CTTAGTAGTGACAGCT	40	1768

972272	Không có	Không có	10521	10536	AGCCTAACTGATGCCT	14	1769
972274	Không có	Không có	10543	10558	GGTCTCACTCGCAGGT	52	1770
972276	Không có	Không có	10623	10638	GGCTATTCATTCTGGC	0	1771
972278	Không có	Không có	10631	10646	GGAGATCTGGCTATTC	71	1772
972280	Không có	Không có	10669	10684	GCTACTGGTTCTGGCC	0	1773
972282	Không có	Không có	10774	10789	GAGTACTTTGAATTCA	0	1774
972284	Không có	Không có	10788	10803	GTCTGGCTATCTCTGA	49	1775
972286	Không có	Không có	10798	10813	AGACATTGCAGTCTGG	22	1776
972288	Không có	Không có	10835	10850	TAAATTTGCAGGTGGT	96	1777
972290	Không có	Không có	10837	10852	CTTAAATTTGCAGGTG	89	1778

972292	Không có	Không có	10852	10867	GGATTTAGAAATCCCC	7	1779
972294	Không có	Không có	10944	10959	TGTGTTCTTTCCGTGT	48	1780
972296	Không có	Không có	11017	11032	GACAATGAAGCTTCAC	60	1781
972298	Không có	Không có	11097	11112	TTAACTGGGTGAGCTT	27	1782
972300	Không có	Không có	11122	11137	TAATGTGATTCACAGG	98	1783
972302	Không có	Không có	11126	11141	GGTTTAATGTGATTCA	90	1784
972304	Không có	Không có	11148	11163	CCTGAAAAAAGGCTTC	55	1785
972306	Không có	Không có	11160	11175	TGTAACAACAATCCTG	61	1786
972308	Không có	Không có	11196	11211	TTACTATATTTGGAGC	33	1787
972310	Không có	Không có	11264	11279	TGTCTCCTATCAGTCC	36	1788

972312	Không có	Không có	11291	11306	CAATTTAGCAGGAACC	36	1789
972314	Không có	Không có	11361	11376	GATTATGCTCTTCACC	59	1790
972316	Không có	Không có	11366	11381	TATCTGATTATGCTCT	78	1791
972318	Không có	Không có	11380	11395	TGATTACGCTTTGCTA	15	1792
972320	Không có	Không có	11382	11397	TCTGATTACGCTTTGC	79	1793
972322	Không có	Không có	11582	11597	AGATACTCTGGACACT	50	1794
972324	Không có	Không có	11606	11621	GGCAGCTTGTGATCCA	0	1795
972326	Không có	Không có	11731	11746	CCGTATAGGAATCTGA	37	1796
972328	Không có	Không có	11749	11764	GGTGATTTGGCCACGG	56	1797
972330	Không có	Không có	11804	11819	AGTGATCTCCAGGCCC	25	1798

972332	Không có	Không có	11956	11971	GTGACTGCCAAAGTGT	22	1799
972334	Không có	Không có	11996	12011	TTGATAAAGATGCCTC	76	1800
972336	Không có	Không có	12011	12026	TTTCATGGTAGGTGTT	76	1801
972338	Không có	Không có	12070	12085	ATACTCCTCAATATTT	41	1802
972340	Không có	Không có	12073	12088	TAGATACTCCTCAATA	56	1803
972342	Không có	Không có	12078	12093	CATCATAGATACTCCT	88	1804
972344	Không có	Không có	12081	12096	GTTCATCATAGATACT	26	1805
972346	Không có	Không có	12180	12195	GATCTCTATCCTGTGT	36	1806
972348	Không có	Không có	14951	14966	GACTCGAACAAGTCCA	1	1807
972350	Không có	Không có	15111	15126	CTTCATCGGTCCATCG	30	1808

972352	Không có	Không có	15298	15313	TCCAGGTACCCTTCTA	2	1809
972354	Không có	Không có	15311	15326	AGACATCACCTTGTCC	1	1810

Bảng 27

Sự ức chế của APOL1 mARN bằng gapmer 3-10-3 cEt nhắm đích SEQ ID NO: 1 và 2

Số hợp chất	**Vị trí bắt đầu SEQ ID: 1**	**Vị trí bắt đầu SEQ ID: 1 Vị trí kết thúc**	**Vị trí bắt đầu SEQ ID: 2**	**Vị trí bắt đầu SEQ ID: 2 Vị trí kết thúc**	**Trình tự**	**% ức chế**	**SEQ ID NO**
905758	Không có	Không có	9461	9476	CACTTTACATGCACGA	88	1733
905867	Không có	Không có	12079	12094	TCATCATAGATACTCC	85	1734
972205	Không có	Không có	9277	9292	ATTCTTCCTGGAGTGC	50	1811

972207	Không có	Không có	9315	9330	TGAGGCTACTCACTGC	0	1812
972209	Không có	Không có	9390	9405	GTAACTGGCAAAGTTC	3	1813
972211	Không có	Không có	9452	9467	TGCACGATCTCATTTT	29	1814
972213	Không có	Không có	9454	9469	CATGCACGATCTCATT	23	1815
972215	Không có	Không có	9456	9471	TACATGCACGATCTCA	83	1816
972217	Không có	Không có	9459	9474	CTTTACATGCACGATC	55	1817
972219	Không có	Không có	9462	9477	GCACTTTACATGCACG	63	1818
972221	Không có	Không có	9483	9498	GTGTGTCAGTCATTAT	94	1819
972223	Không có	Không có	9502	9517	CGTTAACTGTGCACCT	50	1820
972225	Không có	Không có	9546	9561	TCCTTAACCCTGGTTC	21	1821

972227	Không có	Không có	9558	9573	TCAAGAAGAAGATCCT	48	1822
972229	Không có	Không có	9623	9638	CACATTGGTTAGGTCA	82	1823
972231	Không có	Không có	9626	9641	ACACACATTGGTTAGG	75	1824
972233	Không có	Không có	9675	9690	TATGGAATTCCTCAGA	40	1825
972235	Không có	Không có	9681	9696	CGTGTTTATGGAATTC	71	1826
972237	Không có	Không có	9841	9856	TCACATTGAGTTGCTA	85	1827
972239	Không có	Không có	9868	9883	GCCTCTAAGGCCTTCA	7	1828
972241	Không có	Không có	9899	9914	GGTGTTGGTTCCCCAC	31	1829
972243	Không có	Không có	9937	9952	GCTGATCCCGGTCTCT	42	1830
972245	Không có	Không có	10062	10077	TCCTTAAGTTTCAAGC	31	1831

972247	Không có	Không có	10077	10092	TGCAAGTTCATGACCT	41	1832
972249	Không có	Không có	10107	10122	GAAATATCCCTCTCCC	23	1833
972251	Không có	Không có	10148	10163	CCCTATATGCCCATGA	75	1834
972253	Không có	Không có	10197	10212	AGAACTTGCCAGTTCC	0	1835
972255	Không có	Không có	10264	10279	GACATACTGCTTGTCA	0	1836
972257	Không có	Không có	10272	10287	GTCACTAAGACATACT	8	1837
972259	Không có	Không có	10296	10311	GCAACTAATTCTACTA	80	1838
972261	Không có	Không có	10306	10321	CAAATTGGCAGCAACT	61	1839
972263	Không có	Không có	10308	10323	CACAAATTGGCAGCAA	91	1840
972265	Không có	Không có	10419	10434	ACCTATATAAATTGCT	22	1841

972267	Không có	Không có	10461	10476	ATTTTATGGAACCTCT	72	1842
972269	Không có	Không có	10495	10510	AGCTTCACCTGTGTGC	10	1843
972271	Không có	Không có	10510	10525	TGCCTTAGTAGTGACA	34	1844
972273	Không có	Không có	10539	10554	TCACTCGCAGGTGTCA	30	1845
972275	Không có	Không có	10622	10637	GCTATTCATTCTGGCT	0	1846
972277	Không có	Không có	10624	10639	TGGCTATTCATTCTGG	22	1847
972279	Không có	Không có	10664	10679	TGGTTCTGGCCACTGC	37	1848
972281	Không có	Không có	10732	10747	GGAGTTCACTTTGCCT	0	1849
972283	Không có	Không có	10783	10798	GCTATCTCTGAGTACT	13	1850
972285	Không có	Không có	10797	10812	GACATTGCAGTCTGGC	46	1851

972287	Không có	Không có	10800	10815	TCAGACATTGCAGTCT	0	1852
972289	Không có	Không có	10836	10851	TTAAATTTGCAGGTGG	92	1853
972291	Không có	Không có	10839	10854	CCCTTAAATTTGCAGG	19	1854
972293	Không có	Không có	10853	10868	TGGATTTAGAAATCCC	13	1855
972295	Không có	Không có	11012	11027	TGAAGCTTCACACTTA	29	1856
972297	Không có	Không có	11019	11034	AGGACAATGAAGCTTC	50	1857
972299	Không có	Không có	11100	11115	TCCTTAACTGGGTGAG	25	1858
972301	Không có	Không có	11125	11140	GTTTAATGTGATTCAC	88	1859
972303	Không có	Không có	11127	11142	TGGTTTAATGTGATTC	90	1860
972305	Không có	Không có	11159	11174	GTAACAACAATCCTGA	69	1861

972307	Không có	Không có	11195	11210	TACTATATTTGGAGCT	40	1862
972309	Không có	Không có	11200	11215	GTCTTTACTATATTTG	77	1863
972311	Không có	Không có	11290	11305	AATTTAGCAGGAACCC	53	1864
972313	Không có	Không có	11307	11322	GAGAATCCTGTTAGGC	51	1865
972315	Không có	Không có	11362	11377	TGATTATGCTCTTCAC	36	1866
972317	Không có	Không có	11368	11383	GCTATCTGATTATGCT	18	1867
972319	Không có	Không có	11381	11396	CTGATTACGCTTTGCT	33	1868
972321	Không có	Không có	11572	11587	GACACTAAGGCATGGG	77	1869
972323	Không có	Không có	11584	11599	GCAGATACTCTGGACA	46	1870
972325	Không có	Không có	11699	11714	GGGCTATTTGGTGTCT	22	1871

972327	Không có	Không có	11747	11762	TGATTTGGCCACGGGA	58	1872
972329	Không có	Không có	11767	11782	GAACATCTGTCTTTGC	42	1873
972331	Không có	Không có	11856	11871	AGCATGAACTTTACCC	53	1874
972333	Không có	Không có	11968	11983	CAGGTCAACACCGTGA	0	1875
972335	Không có	Không có	11998	12013	GTTTGATAAAGATGCC	77	1876
972337	Không có	Không có	12069	12084	TACTCCTCAATATTTA	66	1877
972339	Không có	Không có	12071	12086	GATACTCCTCAATATT	37	1878
972341	Không có	Không có	12077	12092	ATCATAGATACTCCTC	93	1879
972343	Không có	Không có	12080	12095	TTCATCATAGATACTC	87	1880
972345	Không có	Không có	12168	12183	GTGTAAATTGCAGAGC	82	1881

972347	Không có	Không có	12199	12214	TGTGAAATGAGCTCCA	78	1882
972349	Không có	Không có	14953	14968	ATGACTCGAACAAGTC	38	1883
972351	Không có	Không có	15116	15131	TGGAACTTCATCGGTC	5	1884
972353	Không có	Không có	15310	15325	GACATCACCTTGTCCA	16	1885
972355	Không có	Không có	15432	15447	GGAAGTCAGGCACCCA	16	1886

Bảng 28

Các Gapmer hướng đích SEQ ID NO: 1 và 2

Số hợp chất	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 1	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 1 Vị trí kết thúc	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 2	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 2 Vị trí kết thúc	Trình tự	Hóa học	SEQ ID NO
904628	Không có	Không có	5450	5465	TGTTATATTTGATCCT	kkk-d10-kkk	1887
905141	Không có	Không có	6820	6835	GAACGCAATGCTGACT	kkk-d10-kkk	1888
905269	Không có	Không có	7283	7298	CAGCATTGAGTACAAC	kkk-d10-kkk	1889
905521	Không có	Không có	8366	8381	CTTTATACCAGTGTCT	kkk-d10-kkk	1890
905582	Không có	Không có	8520	8535	GAGAACATTGAAACAC	kkk-d10-kkk	1891
905684	Không có	Không có	8875	8890	TAGTGCTATAGAGGGA	kkk-d10-kkk	1892

905757	Không có	Không có	9457	9472	TTACATGCACGATCTC	kkk-d10-kkk	1893
969419	Không có	Không có	9460	9475	ACTTTACATGCACGAT	kk-d9-ekeke	1742
905758	Không có	Không có	9461	9476	CACTTTACATGCACGA	kkk-d10-kkk	1733
969219	Không có	Không có	9461	9476	CACTTTACATGCACGA	kk-d10-keke	1733
971984	Không có	Không có	9461	9476	CACTTTACATGCACGA	kk-d9-kekek	1733
905808	Không có	Không có	10462	10477	AATTTTATGGAACCTC	kkk-d10-kkk	1894
971987	Không có	Không có	12076	12091	TCATAGATACTCCTCA	kkk-d10-kkk	1895
905867	Không có	Không có	12079	12094	TCATCATAGATACTCC	kkk-d10-kkk	1734
904016	1772	1787	13863	13878	CCCTAACACTCAGTTC	kkk-d10-kkk	1896
904084	2253	2268	14344	14359	TCCGTCAATATATTCT	kkk-d10-kkk	1897
904212	2709	2724	14800	14815	GGTAAGAGCGATGGGA	kkk-d10-kkk	1898

Các gapmer Deoxy, MOE, và cEt

Oligonucleotit đối nghĩa khảm được thiết kế mới trong các Bảng dưới đây được thiết kế dưới dạng các gapmer deoxy, MOE, và cEt. Các oligonucleotit deoxy, MOE và cEt có các nucleosit mà có sự cải biến đường MOE, sự cải biến đường (S)-cEt, hoặc sự cải biến deoxy. Cột 'Hóa học' mô tả các cải biến đường của mỗi oligonucleotit. 'k' chỉ sự cải biến đường (S)-cEt; 'd' chỉ deoxyriboza; và 'e' chỉ sự cải biến MOE. Liên kết liên nucleosit trong toàn bộ mỗi gapmer là liên kết phosphorothioat (P=S). Tất cả các gốc xytosin trong toàn bộ mỗi gapmer là 5-metylxytosin. Các môtip đường của các gapmer được chỉ ra trong các cột Hóa học của các bảng dưới đây trong đó 'k' nghĩa là đường cEt; 'e' nghĩa là đường 2'-MOE; 'd' nghĩa là đường deoxy, và số sau 'd' chỉ số lượng các nucleosit deoxy.

"Vị trí bắt đầu" chỉ ra nucleosit ở gần 5' nhất mà gapmer được nhắm đích vào trong trình tự gen người. "Vị trí kết thúc" chỉ ra nucleosit ở gần 3' nhất mà gapmer được nhắm đích vào trình tự gen người. Mỗi gapmer được liệt kê trong các Bảng dưới đây được nhắm đích vào APOL1 mARN người, được chỉ định trong bản mô tả này dưới dạng SEQ ID NO: 1 (Mã số truy cập GENBANK NM_003661.3) hoặc trình tự hệ gen người APOL1, được chỉ định trong bản mô tả này dưới dạng SEQ ID NO: 2 (Mã số truy cập GENBANK NT_011520.9 được cắt cụt từ nucleotit 15986452 đến 16001905). 'n/a' chỉ ra rằng oligonucleotit đối nghĩa không nhắm đích trình 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. Tế bào A431 được nuôi cấy ở mật độ 5.000 tế bào mỗi giếng được chuyển nạp bằng cách hấp thụ tự do 2.000 nM oligonucleotit đối nghĩa. Sau khoảng thời gian xử lý bằng xấp xỉ 24 giờ, phân lập ARN từ các tế bào và đo hàm lượng APOL1 mARN bằng PCR thời gian thực định lượng. Bộ dò mồi người RTS35962 được sử dụng để đo các mức mARN. Điều chỉnh hàm lượng APOL1 mARN theo hàm lượng ARN tổng số, như đo được bằng RIBOGREEN®. Kết quả thể hiện dưới dạng phần trăm ức chế của APOL1, tương quan với tế bào đối chứng không được xử lý.

Bảng 29

Sự ức chế APOL1 mARN bởi các gapmer deoxy, MOE, và cEt hướng đích SEQ ID NO: 1 và 2

Số hợp chất	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 1	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 1 Vị trí kết thúc	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 2	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 2 Vị trí kết thúc	Trình tự	Hóa học	% ức chế	SEQ ID NO
793406	Không có	Không có	8306	8321	GTTCAAAAGCAGCATT	kkk-d10-kkk	90	13
905095	Không có	Không có	6702	6717	GTATTTCTTGATGTGG	kkk-d10-kkk	99	413
905491	Không có	Không có	8237	8252	GAGTATTGTTTTTGTG	kkk-d10-kkk	93	189
905634	Không có	Không có	8744	8759	ATTCTATTAGAGGGCT	kkk-d10-kkk	95	132
969064	Không có	Không có	6700	6715	ATTTCTTGATGTGGTG	k-d10-kekek	96	343
969084	Không có	Không có	5449	5464	GTTATATTTGATCCTC	k-d10-kekek	95	190

969094	Không có	Không có	8321	8336	GTTATGAAATTATTGG	k-d10-kekek	73	76
969104	1031	1046	13122	13137	AGATTGGCTCTGGCTC	k-d9-kekeke	23	654
969114	Không có	Không có	8162	8177	TTCAGAATTTCCACTA	k-d9-kekeke	62	118
969124	Không có	Không có	8306	8321	GTTCAAAAGCAGCATT	k-d9-kekeke	33	13
969134	Không có	Không có	5858	5873	CAGTTTTGTAAGTGCA	k-d9-kekeke	48	157
969144	Không có	Không có	8743	8758	TTCTATTAGAGGGCTA	k-d9-kekeke	34	80
969154	2340	2355	14431	14446	GTTCTAACTCTTGGGC	kek-d9-eekk	86	243
969164	Không có	Không có	7922	7937	GGAATTATGGAATTGC	kek-d9-eekk	98	124
969184	Không có	Không có	6547	6562	TCAGATGGGTACTTCT	kk-d10-keke	89	411
969194	Không có	Không có	8743	8758	TTCTATTAGAGGGCTA	kk-d10-keke	94	80

969204	2736	2751	14827	14842	GCTAATTTTCTGACTG	kk-d10-keke	99	128
969214	Không có	Không có	8237	8252	GAGTATTGTTTTTGTG	kk-d10-keke	96	189
969224	2735	2750	14826	14841	CTAATTTTCTGACTGT	kk-d8-eeeekk	88	190
969234	Không có	Không có	8163	8178	ATTCAGAATTTCCACT	kk-d8-eeeekk	64	190
969244	Không có	Không có	8828	8843	CTTTAAACTCAGGTGA	kk-d8-kekekk	70	151
969254	Không có	Không có	6816	6831	GCAATGCTGACTTGGC	kk-d8-kekekk	91	190
969274	Không có	Không có	6701	6716	TATTTCTTGATGTGGT	kk-d8-kekekk	71	190
969294	Không có	Không có	5854	5869	TTTGTAAGTGCAACCA	kk-d8-kekekk	87	109
969304	Không có	Không có	8366	8381	CTTTATACCAGTGTCT	kk-d8-kekekk	87	189
969314	Không có	Không có	5449	5464	GTTATATTTGATCCTC	kk-d9-eeekk	93	190

969324	Không có	Không có	8332	8347	CACATCATTGGGTTAT	kk-d9-eeekk	86	356
969334	1033	1048	13124	13139	GAAGATTGGCTCTGGC	kk-d9-eeekk	81	148
969344	Không có	Không có	6818	6833	ACGCAATGCTGACTTG	kk-d9-eeekk	87	190
969354	Không có	Không có	8831	8846	AAGCTTTAAACTCAGG	kk-d9-eeekk	95	132
969364	Không có	Không có	6549	6564	TATCAGATGGGTACTT	kk-d9-eeekk	70	550
969384	Không có	Không có	5452	5467	CGTGTTATATTTGATC	kk-d9-eeekk	74	190
969394	Không có	Không có	8335	8350	CAACACATCATTGGGT	kk-d9-eeekk	80	190
969404	Không có	Không có	5449	5464	GTTATATTTGATCCTC	kk-d9-ekeke	96	190
969414	Không có	Không có	8332	8347	CACATCATTGGGTTAT	kk-d9-ekeke	81	356
969424	1033	1048	13124	13139	GAAGATTGGCTCTGGC	kk-d9-ekeke	64	148

969434	Không có	Không có	6818	6833	ACGCAATGCTGACTTG	kk-d9-ekeke	92	191
969444	Không có	Không có	8832	8847	GAAGCTTTAAACTCAG	kk-d9-ekeke	62	139
969454	Không có	Không có	5856	5871	GTTTTGTAAGTGCAAC	kk-d9-ekeke	86	123
969464	Không có	Không có	8368	8383	CACTTTATACCAGTGT	kk-d9-ekeke	0	190
969474	Không có	Không có	5448	5463	TTATATTTGATCCTCA	kk-d9-kdkdk	96	190
969484	Không có	Không có	8320	8335	TTATGAAATTATTGGT	kk-d9-kdkdk	47	191
969494	970	985	13061	13076	AAGTATTGCCAGCTAA	kk-d9-kdkdk	70	191
969504	Không có	Không có	6702	6717	GTATTTCTTGATGTGG	kk-d9-kdkdk	87	413
971924	Không có	Không có	6547	6562	TCAGATGGGTACTTCT	kk-d9-kekek	82	411
971934	Không có	Không có	8743	8758	TTCTATTAGAGGGCTA	kk-d9-kekek	53	80

971944	2738	2753	14829	14844	ATGCTAATTTTCTGAC	kk-d9-kekek	97	191
971954	Không có	Không có	8166	8181	GGCATTCAGAATTTCC	kk-d9-kekek	46	191
971964	Không có	Không có	8306	8321	GTTCAAAAGCAGCATT	kk-d9-kekek	60	13
971974	Không có	Không có	6548	6563	ATCAGATGGGTACTTC	kk-d9-kekek	66	481
971994	1033	1048	13124	13139	GAAGATTGGCTCTGGC	kkk-d8-kdkdk	51	148
972004	Không có	Không có	6702	6717	GTATTTCTTGATGTGG	kkk-d8-kdkdk	92	413
972014	Không có	Không có	8829	8844	GCTTTAAACTCAGGTG	kkk-d8-kdkdk	93	81
972024	Không có	Không có	5853	5868	TTGTAAGTGCAACCAA	kkk-d8-kekek	35	102
972034	Không có	Không có	8365	8380	TTTATACCAGTGTCTT	kkk-d8-kekek	76	191
972044	2253	2268	14344	14359	TCCGTCAATATATTCT	kkk-d8-kekek	95	189
972054	Không có	Không có	6820	6835	GAACGCAATGCTGACT	kkk-d8-kekek	48	188

972074	Không có	Không có	5854	5869	TTTGTAAGTGCAACCA	kkk-d8-kekek	63	109
972084	Không có	Không có	8366	8381	CTTTATACCAGTGTCT	kkk-d8-kekek	76	189
972094	Không có	Không có	5413	5428	TATTCTCATGGTACAG	kkk-d9-keke	68	191
972104	Không có	Không có	8238	8253	TGAGTATTGTTTTTGT	kkk-d9-keke	92	191
972114	970	985	13061	13076	AAGTATTGCCAGCTAA	kkk-d9-keke	63	191
972124	Không có	Không có	6702	6717	GTATTTCTTGATGTGG	kkk-d9-keke	98	413
972144	Không có	Không có	5857	5872	AGTTTTGTAAGTGCAA	kkk-d9-kkke	96	191
972154	Không có	Không có	8742	8757	TCTATTAGAGGGCTAG	kkk-d9-kkke	51	150
972164	2340	2355	14431	14446	GTTCTAACTCTTGGGC	kkk-d9-kkke	58	243
972174	Không có	Không có	8164	8179	CATTCAGAATTTCCAC	kkk-d9-kkke	92	173

972184	971	986	13062	13077	TAAGTATTGCCAGCTA	kkk-d9-kkke	65	191
972194	Không có	Không có	6819	6834	AACGCAATGCTGACTT	kkk-d9-kkke	91	191

Bảng 30

Sự ức chế APOL1 mARN bởi các gapmer deoxy, MOE, và cEt hướng đích SEQ ID NO: 1 và 2

Số hợp chất	**Vị trí bắt đầu SEQ ID: 1**	**Vị trí bắt đầu SEQ ID: 1 Vị trí kết thúc**	**Vị trí bắt đầu SEQ ID: 2**	**Vị trí bắt đầu SEQ ID: 2 Vị trí kết thúc**	**Trình tự**	**Hóa học**	**% ức chế**	**SEQ ID NO**
793444	Không có	Không có	8830	8845	AGCTTTAAACTCAGGT	kkk-d10-kkk	68	192
905095	Không có	Không có	6702	6717	GTATTTCTTGATGTGG	kkk-d10-kkk	99	413
905491	Không có	Không có	8237	8252	GAGTATTGTTTTTGTG	kkk-d10-kkk	94	189

969055	Không có	Không có	8828	8843	CTTTAAACTCAGGTGA	k-d10-kekek	77	151
969065	Không có	Không có	6816	6831	GCAATGCTGACTTGGC	k-d10-kekek	85	1903
969085	Không có	Không có	5450	5465	TGTTATATTTGATCCT	k-d10-kekek	79	1887
969095	Không có	Không có	8333	8348	ACACATCATTGGGTTA	k-d10-kekek	47	426
969105	Không có	Không có	5410	5425	TCTCATGGTACAGGAG	k-d9-kekeke	55	537
969115	Không có	Không có	8235	8250	GTATTGTTTTTGTGGG	k-d9-kekeke	70	1921
969125	970	985	13061	13076	AAGTATTGCCAGCTAA	k-d9-kekeke	25	1911
969135	Không có	Không có	6548	6563	ATCAGATGGGTACTTC	k-d9-kekeke	43	481
969145	Không có	Không có	8744	8759	ATTCTATTAGAGGGCT	k-d9-kekeke	34	1326
969155	2736	2751	14827	14842	GCTAATTTTCTGACTG	kek-d9-eekk	94	1283

969165	Không có	Không có	8164	8179	CATTCAGAATTTCCAC	kek-d9-eekk	89	1730
969175	Không có	Không có	8829	8844	GCTTTAAACTCAGGTG	kk-d10-keke	91	81
969185	Không có	Không có	6701	6716	TATTTCTTGATGTGGT	kk-d10-keke	99	1904
969195	Không có	Không có	8828	8843	CTTTAAACTCAGGTGA	kk-d10-keke	87	151
969205	Không có	Không có	5412	5427	ATTCTCATGGTACAGG	kk-d10-keke	95	677
969215	Không có	Không có	8321	8336	GTTATGAAATTATTGG	kk-d10-keke	68	76
969225	Không có	Không có	5411	5426	TTCTCATGGTACAGGA	kk-d8-eeeekk	80	607
969235	Không có	Không có	8236	8251	AGTATTGTTTTTGTGG	kk-d8-eeeekk	85	1922
969245	968	983	13059	13074	GTATTGCCAGCTAAGG	kk-d8-kekekk	74	1410
969255	Không có	Không có	7920	7935	AATTATGGAATTGCAG	kk-d8-kekekk	35	1923

969265	Không có	Không có	8829	8844	GCTTTAAACTCAGGTG	kk-d8-kekekk	50	81
969275	Không có	Không có	6817	6832	CGCAATGCTGACTTGG	kk-d8-kekekk	60	1924
969285	Không có	Không có	8830	8845	AGCTTTAAACTCAGGT	kk-d8-kekekk	16	1920
969295	Không có	Không có	5858	5873	CAGTTTTGTAAGTGCA	kk-d8-kekekk	18	1577
969305	Không có	Không có	8744	8759	ATTCTATTAGAGGGCT	kk-d8-kekekk	34	1326
969315	Không có	Không có	5853	5868	TTGTAAGTGCAACCAA	kk-d9-eeekk	83	1025
969325	Không có	Không có	8365	8380	TTTATACCAGTGTCTT	kk-d9-eeekk	88	1914
969335	2251	2266	14342	14357	CGTCAATATATTCTTT	kk-d9-eeekk	81	1925
969345	Không có	Không có	7922	7937	GGAATTATGGAATTGC	kk-d9-eeekk	99	1249
969355	Không có	Không có	8307	8322	GGTTCAAAAGCAGCAT	kk-d9-eeekk	95	978

969365	Không có	Không có	6703	6718	TGTATTTCTTGATGTG	kk-d9-eeekk	87	1926
969385	Không có	Không có	5856	5871	GTTTTGTAAGTGCAAC	kk-d9-eeekk	83	1230
969395	Không có	Không có	8368	8383	CACTTTATACCAGTGT	kk-d9-eeekk	0	1908
969405	Không có	Không có	5853	5868	TTGTAAGTGCAACCAA	kk-d9-ekeke	87	1025
969415	Không có	Không có	8365	8380	TTTATACCAGTGTCTT	kk-d9-ekeke	90	1914
969425	2251	2266	14342	14357	CGTCAATATATTCTTT	kk-d9-ekeke	90	1925
969435	Không có	Không có	7922	7937	GGAATTATGGAATTGC	kk-d9-ekeke	97	1249
969445	Không có	Không có	8308	8323	TGGTTCAAAAGCAGCA	kk-d9-ekeke	82	1048
969455	Không có	Không có	5860	5875	GGCAGTTTTGTAAGTG	kk-d9-ekeke	75	123
969465	Không có	Không có	8745	8760	AATTCTATTAGAGGGC	kk-d9-ekeke	79	1396

969475	Không có	Không có	5449	5464	GTTATATTTGATCCTC	kk-d9-kdkdk	93	190(
969485	Không có	Không có	8332	8347	CACATCATTGGGTTAT	kk-d9-kdkdk	79	356
969495	1033	1048	13124	13139	GAAGATTGGCTCTGGC	kk-d9-kdkdk	79	148(
969505	Không có	Không có	6818	6833	ACGCAATGCTGACTTG	kk-d9-kdkdk	85	190:
971915	Không có	Không có	8829	8844	GCTTTAAACTCAGGTG	kk-d9-kekek	86	81
971925	Không có	Không có	6701	6716	TATTTCTTGATGTGGT	kk-d9-kekek	97	1904
971935	Không có	Không có	8828	8843	CTTTAAACTCAGGTGA	kk-d9-kekek	82	151
971945	Không có	Không có	5414	5429	TTATTCTCATGGTACA	kk-d9-kekek	47	1927
971955	Không có	Không có	8239	8254	GTGAGTATTGTTTTTG	kk-d9-kekek	88	1928
971965	970	985	13061	13076	AAGTATTGCCAGCTAA	kk-d9-kekek	62	1911

971975	Không có	Không có	6702	6717	GTATTTCTTGATGTGG	kk-d9-kekek	75	413
971995	2251	2266	14342	14357	CGTCAATATATTCTTT	kkk-d8-kdkdk	95	1925
972005	Không có	Không có	6818	6833	ACGCAATGCTGACTTG	kkk-d8-kdkdk	70	1905
972025	Không có	Không có	5857	5872	AGTTTTGTAAGTGCAA	kkk-d8-kekek	77	1917
972035	Không có	Không có	8742	8757	TCTATTAGAGGGCTAG	kkk-d8-kekek	23	150
972045	2342	2357	14433	14448	CTGTTCTAACTCTTGG	kkk-d8-kekek	88	383
972055	Không có	Không có	7924	7939	TGGGAATTATGGAATT	kkk-d8-kekek	56	1929
972065	Không có	Không có	8830	8845	AGCTTTAAACTCAGGT	kkk-d8-kekek	64	1920
972075	Không có	Không có	5858	5873	CAGTTTTGTAAGTGCA	kkk-d8-kekek	87	1577
972085	Không có	Không có	8744	8759	ATTCTATTAGAGGGCT	kkk-d8-kekek	37	1326

972095	Không có	Không có	5450	5465	TGTTATATTTGATCCT	kkk-d9-keke	71	1887
972105	Không có	Không có	8322	8337	GGTTATGAAATTATTG	kkk-d9-keke	88	1930
972115	1033	1048	13124	13139	GAAGATTGGCTCTGGC	kkk-d9-keke	75	1480
972125	Không có	Không có	6818	6833	ACGCAATGCTGACTTG	kkk-d9-keke	87	1905
972145	Không có	Không có	6547	6562	TCAGATGGGTACTTCT	kkk-d9-kkke	82	411
972155	Không có	Không có	8743	8758	TTCTATTAGAGGGCTA	kkk-d9-kkke	85	80
972165	2736	2751	14827	14842	GCTAATTTTCTGACTG	kkk-d9-kkke	92	1283
972175	Không có	Không có	8237	8252	GAGTATTGTTTTTGTG	kkk-d9-kkke	88	1899
972185	1034	1049	13125	13140	TGAAGATTGGCTCTGG	kkk-d9-kkke	61	1931
972195	Không có	Không có	7923	7938	GGGAATTATGGAATTG	kkk-d9-kkke	77	1596

Bảng 31

Sự ức chế APOL1 mARN bởi các gapmer deoxy, MOE, và cEt hướng đích SEQ ID NO: 1 và 2

Số hợp chất	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 1	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 1 Vị trí kết thúc	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 2	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 2 Vị trí kết thúc	Trình tự	Hóa học	% ức chế	SEQ ID NO
903822	970	985	13061	13076	AAGTATTGCCAGCTAA	kkk-d10-kkk	90	1911
905095	Không có	Không có	6702	6717	GTATTTCTTGATGTGG	kkk-d10-kkk	100	413
905491	Không có	Không có	8237	8252	GAGTATTGTTTTTGTG	kkk-d10-kkk	94	1899
969056	968	983	13059	13074	GTATTGCCAGCTAAGG	k-d10-kekek	93	1410
969066	Không có	Không có	7920	7935	AATTATGGAATTGCAG	k-d10-kekek	52	1923
969076	Không có	Không có	8830	8845	AGCTTTAAACTCAGGT	k-d10-kekek	95	1920

969086	Không có	Không có	5854	5869	TTTGTAAGTGCAACCA	k-d10-kekek	99	1095
969096	Không có	Không có	8366	8381	CTTTATACCAGTGTCT	k-d10-kekek	89	1890
969106	Không có	Không có	5447	5462	TATATTTGATCCTCAA	k-d9-kekeke	75	1932
969116	Không có	Không có	8331	8346	ACATCATTGGGTTATG	k-d9-kekeke	76	286
969126	1033	1048	13124	13139	GAAGATTGGCTCTGGC	k-d9-kekeke	21	1480
969136	Không có	Không có	6702	6717	GTATTTCTTGATGTGG	k-d9-kekeke	87	413
969146	Không có	Không có	8829	8844	GCTTTAAACTCAGGTG	k-d9-kekeke	67	81
969156	Không có	Không có	5412	5427	ATTCTCATGGTACAGG	kek-d9-eekk	96	677
969166	Không có	Không có	8237	8252	GAGTATTGTTTTTGTG	kek-d9-eekk	90	1899
969176	969	984	13060	13075	AGTATTGCCAGCTAAG	kk-d10-keke	86	1479

969186	Không có	Không có	6817	6832	CGCAATGCTGACTTGG	kk-d10-keke	96	1924
969206	Không có	Không có	5450	5465	TGTTATATTTGATCCT	kk-d10-keke	92	1887
969216	Không có	Không có	8333	8348	ACACATCATTGGGTTA	kk-d10-keke	72	426
969226	Không có	Không có	5448	5463	TTATATTTGATCCTCA	kk-d8-eeeekk	91	1909
969236	Không có	Không có	8320	8335	TTATGAAATTATTGGT	kk-d8-eeeekk	35	1910
969246	1031	1046	13122	13137	AGATTGGCTCTGGCTC	kk-d8-kekekk	18	654
969256	Không có	Không có	8162	8177	TTCAGAATTTCCACTA	kk-d8-kekekk	58	1186
969266	969	984	13060	13075	AGTATTGCCAGCTAAG	kk-d8-kekekk	34	1479
969276	Không có	Không có	7921	7936	GAATTATGGAATTGCA	kk-d8-kekekk	61	1183
969286	Không có	Không có	8306	8321	GTTCAAAAGCAGCATT	kk-d8-kekekk	34	13

969296	Không có	Không có	6548	6563	ATCAGATGGGTACTTC	kk-d8-kekekk	45	481
969316	Không có	Không có	5857	5872	AGTTTTGTAAGTGCAA	kk-d9-eeekk	94	1917
969326	Không có	Không có	8742	8757	TCTATTAGAGGGCTAG	kk-d9-eeekk	67	150
969336	2340	2355	14431	14446	GTTCTAACTCTTGGGC	kk-d9-eeekk	91	243
969346	Không có	Không có	8164	8179	CATTCAGAATTTCCAC	kk-d9-eeekk	78	1730
969356	971	986	13062	13077	TAAGTATTGCCAGCTA	kk-d9-eeekk	79	1918
969366	Không có	Không có	6819	6834	AACGCAATGCTGACTT	kk-d9-eeekk	82	1919
969376	Không có	Không có	8832	8847	GAAGCTTTAAACTCAG	kk-d9-eeekk	72	1397
969386	Không có	Không có	5860	5875	GGCAGTTTTGTAAGTG	kk-d9-eeekk	80	123
969396	Không có	Không có	8746	8761	TAATTCTATTAGAGGG	kk-d9-eeekk	59	220

969406	Không có	Không có	5857	5872	AGTTTTGTAAGTGCAA	kk-d9-ekeke	91	1917
969416	Không có	Không có	8742	8757	TCTATTAGAGGGCTAG	kk-d9-ekeke	67	150
969426	2340	2355	14431	14446	GTTCTAACTCTTGGGC	kk-d9-ekeke	78	243
969436	Không có	Không có	8164	8179	CATTCAGAATTTCCAC	kk-d9-ekeke	87	1730
969446	972	987	13063	13078	GTAAGTATTGCCAGCT	kk-d9-ekeke	69	1933
969456	Không có	Không có	6550	6565	ATATCAGATGGGTACT	kk-d9-ekeke	27	620
969466	Không có	Không có	8746	8761	TAATTCTATTAGAGGG	kk-d9-ekeke	46	220
969476	Không có	Không có	5853	5868	TTGTAAGTGCAACCAA	kk-d9-kdkdk	74	1025
969486	Không có	Không có	8365	8380	TTTATACCAGTGTCTT	kk-d9-kdkdk	81	1914
969496	2251	2266	14342	14357	CGTCAATATATTCTTT	kk-d9-kdkdk	91	1925
969506	Không	Không	7922	7937	GGAATTATGGAATTGC	kk-d9-kdkdk	89	1249

	có	có						
971916	969	984	13060	13075	AGTATTGCCAGCTAAG	kk-d9-kekek	65	1479
971926	Không có	Không có	6817	6832	CGCAATGCTGACTTGG	kk-d9-kekek	83	1924
971946	Không có	Không có	5451	5466	GTGTTATATTTGATCC	kk-d9-kekek	78	1934
971956	Không có	Không có	8323	8338	GGGTTATGAAATTATT	kk-d9-kekek	84	1935
971966	1033	1048	13124	13139	GAAGATTGGCTCTGGC	kk-d9-kekek	48	1480
971976	Không có	Không có	6818	6833	ACGCAATGCTGACTTG	kk-d9-kekek	79	1905
971996	2340	2355	14431	14446	GTTCTAACTCTTGGGC	kkk-d8-kdkdk	73	243
972006	Không có	Không có	7922	7937	GGAATTATGGAATTGC	kkk-d8-kdkdk	76	1249
972026	Không có	Không có	6547	6562	TCAGATGGGTACTTCT	kkk-d8-kekek	50	411
972036	Không có	Không có	8743	8758	TTCTATTAGAGGGCTA	kkk-d8-kekek	42	80

972046	2738	2753	14829	14844	ATGCTAATTTTCTGAC	kkk-d8-kekek	95	1912
972056	Không có	Không có	8166	8181	GGCATTCAGAATTTCC	kkk-d8-kekek	20	1913
972066	Không có	Không có	8306	8321	GTTCAAAAGCAGCATT	kkk-d8-kekek	24	13
972076	Không có	Không có	6548	6563	ATCAGATGGGTACTTC	kkk-d8-kekek	54	481
972096	Không có	Không có	5451	5466	GTGTTATATTTGATCC	kkk-d9-keke	96	1981
972106	Không có	Không có	8334	8349	AACACATCATTGGGTT	kkk-d9-keke	21	496
972116	2251	2266	14342	14357	CGTCAATATATTCTTT	kkk-d9-keke	94	1925
972126	Không có	Không có	7922	7937	GGAATTATGGAATTGC	kkk-d9-keke	55	1249
972136	Không có	Không có	8829	8844	GCTTTAAACTCAGGTG	kkk-d9-kkke	74	81
972146	Không có	Không có	6701	6716	TATTTCTTGATGTGGT	kkk-d9-kkke	99	1904

972156	Không có	Không có	8828	8843	CTTTAAACTCAGGTGA	kkk-d9-kkke	59	151
972166	Không có	Không có	5412	5427	ATTCTCATGGTACAGG	kkk-d9-kkke	93	677
972176	Không có	Không có	8321	8336	GTTATGAAATTATTGG	kkk-d9-kkke	96	76
972186	2252	2267	14343	14358	CCGTCAATATATTCTT	kkk-d9-kkke	98	1936
972196	Không có	Không có	8165	8180	GCATTCAGAATTTCCA	kkk-d9-kkke	95	1937

Bảng 32

Sự ức chế APOL1 mARN bởi các gapmer deoxy, MOE, và cEt hướng đích SEQ ID NO: 1 và 2

Số hợp chất	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 1	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 1 Vị trí kết thúc	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 2	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 2 Vị trí kết thúc	Trình tự	Hóa học	% ức chế	SEQ ID NO
904082	2251	2266	14342	14357	CGTCAATATATTCTTT	kkk-d10-kkk	94	1925
905095	Không có	Không có	6702	6717	GTATTTCTTGATGTGG	kkk-d10-kkk	100	413
905491	Không có	Không có	8237	8252	GAGTATTGTTTTTGTG	kkk-d10-kkk	94	1899
969057	1031	1046	13122	13137	AGATTGGCTCTGGCTC	k-d10-kekek	40	654
969067	Không có	Không có	8162	8177	TTCAGAATTTCCACTA	k-d10-kekek	87	1186
969077	Không có	Không có	8306	8321	GTTCAAAAGCAGCATT	k-d10-kekek	79	13

969087	Không có	Không có	5858	5873	CAGTTTTGTAAGTGCA	k-d10-kekek	92	1577
969097	Không có	Không có	8743	8758	TTCTATTAGAGGGCTA	k-d10-kekek	45	80
969107	Không có	Không có	5448	5463	TTATATTTGATCCTCA	k-d9-kekeke	39	1909
969117	Không có	Không có	8364	8379	TTATACCAGTGTCTTC	k-d9-kekeke	82	1938
969127	2251	2266	14342	14357	CGTCAATATATTCTTT	k-d9-kekeke	96	1925
969137	Không có	Không có	6818	6833	ACGCAATGCTGACTTG	k-d9-kekeke	72	1905
969157	Không có	Không có	5449	5464	GTTATATTTGATCCTC	kek-d9-eekk	99	1900
969167	Không có	Không có	8321	8336	GTTATGAAATTATTGG	kek-d9-eekk	90	76
969177	1032	1047	13123	13138	AAGATTGGCTCTGGCT	kk-d10-keke	65	1411
969187	Không có	Không có	7921	7936	GAATTATGGAATTGCA	kk-d10-keke	92	1183

969207	Không có	Không có	5854	5869	TTTGTAAGTGCAACCA	kk-d10-keke	92	1095
969217	Không có	Không có	8366	8381	CTTTATACCAGTGTCT	kk-d10-keke	97	1890
969227	Không có	Không có	5449	5464	GTTATATTTGATCCTC	kk-d8-eeeekk	69	1900
969237	Không có	Không có	8332	8347	CACATCATTGGGTTAT	kk-d8-eeeekk	54	356
969247	Không có	Không có	5410	5425	TCTCATGGTACAGGAG	kk-d8-kekekk	26	537
969257	Không có	Không có	8235	8250	GTATTGTTTTTGTGGG	kk-d8-kekekk	39	1921
969267	1032	1047	13123	13138	AAGATTGGCTCTGGCT	kk-d8-kekekk	2	1411
969277	Không có	Không có	8163	8178	ATTCAGAATTTCCACT	kk-d8-kekekk	57	1902
969287	970	985	13061	13076	AAGTATTGCCAGCTAA	kk-d8-kekekk	27	1911
969297	Không có	Không có	6702	6717	GTATTTCTTGATGTGG	kk-d8-kekekk	52	413

969317	Không có	Không có	6547	6562	TCAGATGGGTACTTCT	kk-d9-eeekk	88	411
969327	Không có	Không có	8743	8758	TTCTATTAGAGGGCTA	kk-d9-eeekk	87	80
969337	2736	2751	14827	14842	GCTAATTTTCTGACTG	kk-d9-eeekk	94	1283
969347	Không có	Không có	8237	8252	GAGTATTGTTTTTGTG	kk-d9-eeekk	97	1899
969357	1034	1049	13125	13140	TGAAGATTGGCTCTGG	kk-d9-eeekk	82	1931
969367	Không có	Không có	7923	7938	GGGAATTATGGAATTG	kk-d9-eeekk	86	1596
969377	Không có	Không có	8308	8323	TGGTTCAAAAGCAGCA	kk-d9-eeekk	93	1048
969387	Không có	Không có	6550	6565	ATATCAGATGGGTACT	kk-d9-eeekk	52	620
969407	Không có	Không có	6547	6562	TCAGATGGGTACTTCT	kk-d9-ekeke	91	411
969417	Không có	Không có	8743	8758	TTCTATTAGAGGGCTA	kk-d9-ekeke	85	80

969427	2736	2751	14827	14842	GCTAATTTTCTGACTG	kk-d9-ekeke	88	1283
969437	Không có	Không có	8237	8252	GAGTATTGTTTTTGTG	kk-d9-ekeke	98	1899
969447	1035	1050	13126	13141	CTGAAGATTGGCTCTG	kk-d9-ekeke	53	1939
969457	Không có	Không có	6704	6719	GTGTATTTCTTGATGT	kk-d9-ekeke	94	1940
969467	Không có	Không có	8831	8846	AAGCTTTAAACTCAGG	kk-d9-ekeke	95	1327
969477	Không có	Không có	5857	5872	AGTTTTGTAAGTGCAA	kk-d9-kdkdk	91	1917
969487	Không có	Không có	8742	8757	TCTATTAGAGGGCTAG	kk-d9-kdkdk	68	150
969497	2340	2355	14431	14446	GTTCTAACTCTTGGGC	kk-d9-kdkdk	90	243
969507	Không có	Không có	8164	8179	CATTCAGAATTTCCAC	kk-d9-kdkdk	84	1730
971917	1032	1047	13123	13138	AAGATTGGCTCTGGCT	kk-d9-kekek	37	1411
971927	Không có	Không có	7921	7936	GAATTATGGAATTGCA	kk-d9-kekek	51	1183

971947	Không có	Không có	5452	5467	CGTGTTATATTTGATC	kk-d9-kekek	88	1906
971957	Không có	Không có	8335	8350	CAACACATCATTGGGT	kk-d9-kekek	43	1907
971967	2251	2266	14342	14357	CGTCAATATATTCTTT	kk-d9-kekek	94	1925
971977	Không có	Không có	7922	7937	GGAATTATGGAATTGC	kk-d9-kekek	82	1249
971997	2736	2751	14827	14842	GCTAATTTTCTGACTG	kkk-d8-kdkdk	93	1283
972007	Không có	Không có	8164	8179	CATTCAGAATTTCCAC	kkk-d8-kdkdk	88	1730
972017	Không có	Không có	8829	8844	GCTTTAAACTCAGGTG	kkk-d8-kekek	68	81
972027	Không có	Không có	6701	6716	TATTTCTTGATGTGGT	kkk-d8-kekek	95	1904
972037	Không có	Không có	8828	8843	CTTTAAACTCAGGTGA	kkk-d8-kekek	40	151
972047	Không có	Không có	5414	5429	TTATTCTCATGGTACA	kkk-d8-kekek	53	1927

972057	Không có	Không có	8239	8254	GTGAGTATTGTTTTTG	kkk-d8-kekek	85	1928
972067	970	985	13061	13076	AAGTATTGCCAGCTAA	kkk-d8-kekek	47	1911
972077	Không có	Không có	6702	6717	GTATTTCTTGATGTGG	kkk-d8-kekek	73	413
972097	Không có	Không có	5855	5870	TTTTGTAAGTGCAACC	kkk-d9-keke	98	1164
972107	Không có	Không có	8367	8382	ACTTTATACCAGTGTC	kkk-d9-keke	65	1941
972117	2340	2355	14431	14446	GTTCTAACTCTTGGGC	kkk-d9-keke	66	243
972127	Không có	Không có	8164	8179	CATTCAGAATTTCCAC	kkk-d9-keke	86	1730
972137	969	984	13060	13075	AGTATTGCCAGCTAAG	kkk-d9-kkke	89	1479
972147	Không có	Không có	6817	6832	CGCAATGCTGACTTGG	kkk-d9-kkke	94	1924
972167	Không có	Không có	5450	5465	TGTTATATTTGATCCT	kkk-d9-kkke	89	1887
972177	Không có	Không có	8333	8348	ACACATCATTGGGTTA	kkk-d9-kkke	59	426

972187	2341	2356	14432	14447	TGTTCTAACTCTTGGG	kkk-d9-kkke	89	313
972197	Không có	Không có	8238	8253	TGAGTATTGTTTTTGT	kkk-d9-kkke	95	1916

Bảng 33

Sự ức chế APOL1 mARN bởi các gapmer deoxy, MOE, và cEt hướng đích SEQ ID NO: 1 và 2

Số hợp chất	**Vị trí bắt đầu SEQ ID: 1**	**Vị trí bắt đầu SEQ ID: 1 Vị trí kết thúc**	**Vị trí bắt đầu SEQ ID: 2**	**Vị trí bắt đầu SEQ ID: 2 Vị trí kết thúc**	**Trình tự**	**Hóa học**	**% ức chế**	**SEQ ID NO**
904619	Không có	Không có	5412	5427	ATTCTCATGGTACAGG	kkk-d10-kkk	97	677
905095	Không có	Không có	6702	6717	GTATTTCTTGATGTGG	kkk-d10-kkk	100	413
905491	Không có	Không có	8237	8252	GAGTATTGTTTTTGTG	kkk-d10-kkk	94	1899

969058	Không có	Không có	5410	5425	TCTCATGGTACAGGAG	k-d10-kekek	61	537
969068	Không có	Không có	8235	8250	GTATTGTTTTTGTGGG	k-d10-kekek	77	1921
969078	970	985	13061	13076	AAGTATTGCCAGCTAA	k-d10-kekek	54	1911
969088	Không có	Không có	6548	6563	ATCAGATGGGTACTTC	k-d10-kekek	73	481
969098	Không có	Không có	8744	8759	ATTCTATTAGAGGGCT	k-d10-kekek	45	1326
969108	Không có	Không có	5852	5867	TGTAAGTGCAACCAAT	k-d9-kekeke	67	955
969118	Không có	Không có	8741	8756	CTATTAGAGGGCTAGT	k-d9-kekeke	34	1674
969128	2340	2355	14431	14446	GTTCTAACTCTTGGGC	k-d9-kekeke	77	243
969138	Không có	Không có	7922	7937	GGAATTATGGAATTGC	k-d9-kekeke	88	1249
969158	Không có	Không có	5450	5465	TGTTATATTTGATCCT	kek-d9-eekk	94	1887

969168	Không có	Không có	8333	8348	ACACATCATTGGGTTA	kek-d9-eekk	87	426
969178	2735	2750	14826	14841	CTAATTTTCTGACTGT	kk-d10-keke	98	1901
969188	Không có	Không có	8163	8178	ATTCAGAATTTCCACT	kk-d10-keke	88	1902
969198	Không có	Không có	8830	8845	AGCTTTAAACTCAGGT	kk-d10-keke	94	1920
969208	Không có	Không có	5858	5873	CAGTTTTGTAAGTGCA	kk-d10-keke	94	1577
969218	Không có	Không có	8744	8759	ATTCTATTAGAGGGCT	kk-d10-keke	78	1326
969228	Không có	Không có	5853	5868	TTGTAAGTGCAACCAA	kk-d8-eeeekk	70	1025
969238	Không có	Không có	8365	8380	TTTATACCAGTGTCTT	kk-d8-eeeekk	89	1914
969248	Không có	Không có	5447	5462	TATATTTGATCCTCAA	kk-d8-kekekk	77	1932
969258	Không có	Không có	8331	8346	ACATCATTGGGTTATG	kk-d8-kekekk	70	286

969268	2735	2750	14826	14841	CTAATTTTCTGACTGT	kk-d8-kekekk	71	1901
969278	Không có	Không có	8236	8251	AGTATTGTTTTTGTGG	kk-d8-kekekk	66	1922
969288	1033	1048	13124	13139	GAAGATTGGCTCTGGC	kk-d8-kekekk	10	1480
969298	Không có	Không có	6818	6833	ACGCAATGCTGACTTG	kk-d8-kekekk	72	1905
969308	Không có	Không có	8829	8844	GCTTTAAACTCAGGTG	kk-d9-eeekk	91	81
969318	Không có	Không có	6701	6716	TATTTCTTGATGTGGT	kk-d9-eeekk	99	1904
969328	Không có	Không có	8828	8843	CTTTAAACTCAGGTGA	kk-d9-eeekk	92	151
969338	Không có	Không có	5412	5427	ATTCTCATGGTACAGG	kk-d9-eeekk	92	677
969348	Không có	Không có	8321	8336	GTTATGAAATTATTGG	kk-d9-eeekk	54	76
969358	2252	2267	14343	14358	CCGTCAATATATTCTT	kk-d9-eeekk	98	1936
969368	Không có	Không có	8165	8180	GCATTCAGAATTTCCA	kk-d9-eeekk	98	1937

969378	972	987	13063	13078	GTAAGTATTGCCAGCT	kk-d9-eeekk	89	1933
969388	Không có	Không có	6704	6719	GTGTATTTCTTGATGT	kk-d9-eeekk	96	1940
969398	Không có	Không có	8829	8844	GCTTTAAACTCAGGTG	kk-d9-ekeke	92	81
969408	Không có	Không có	6701	6716	TATTTCTTGATGTGGT	kk-d9-ekeke	99	1904
969418	Không có	Không có	8828	8843	CTTTAAACTCAGGTGA	kk-d9-ekeke	91	151
969428	Không có	Không có	5412	5427	ATTCTCATGGTACAGG	kk-d9-ekeke	95	677
969438	Không có	Không có	8321	8336	GTTATGAAATTATTGG	kk-d9-ekeke	68	76
969448	2253	2268	14344	14359	TCCGTCAATATATTCT	kk-d9-ekeke	97	1897
969458	Không có	Không có	6820	6835	GAACGCAATGCTGACT	kk-d9-ekeke	95	1888
969478	Không có	Không có	6547	6562	TCAGATGGGTACTTCT	kk-d9-kdkdk	88	411

969488	Không có	Không có	8743	8758	TTCTATTAGAGGGCTA	kk-d9-kdkdk	87	80
969498	2736	2751	14827	14842	GCTAATTTTCTGACTG	kk-d9-kdkdk	93	1283
969508	Không có	Không có	8237	8252	GAGTATTGTTTTTGTG	kk-d9-kdkdk	92	1899
971918	2735	2750	14826	14841	CTAATTTTCTGACTGT	kk-d9-kekek	83	1901
971928	Không có	Không có	8163	8178	ATTCAGAATTTCCACT	kk-d9-kekek	76	1902
971938	Không có	Không có	8832	8847	GAAGCTTTAAACTCAG	kk-d9-kekek	84	1397
971948	Không có	Không có	5856	5871	GTTTTGTAAGTGCAAC	kk-d9-kekek	88	1230
971958	Không có	Không có	8368	8383	CACTTTATACCAGTGT	kk-d9-kekek	14	1908
971968	2340	2355	14431	14446	GTTCTAACTCTTGGGC	kk-d9-kekek	61	243
971978	Không có	Không có	8164	8179	CATTCAGAATTTCCAC	kk-d9-kekek	76	1730
971998	Không có	Không có	5412	5427	ATTCTCATGGTACAGG	kkk-d8-kdkdk	81	677

972008	Không có	Không có	8237	8252	GAGTATTGTTTTTGTG	kkk-d8-kdkdk	54	1899
972018	969	984	13060	13075	AGTATTGCCAGCTAAG	kkk-d8-kekek	66	1479
972028	Không có	Không có	6817	6832	CGCAATGCTGACTTGG	kkk-d8-kekek	68	1924
972048	Không có	Không có	5451	5466	GTGTTATATTTGATCC	kkk-d8-kekek	75	1934
972058	Không có	Không có	8323	8338	GGGTTATGAAATTATT	kkk-d8-kekek	73	1935
972068	1033	1048	13124	13139	GAAGATTGGCTCTGGC	kkk-d8-kekek	16	1480
972078	Không có	Không có	6818	6833	ACGCAATGCTGACTTG	kkk-d8-kekek	71	1905
972088	Không có	Không có	8831	8846	AAGCTTTAAACTCAGG	kkk-d9-keke	84	1327
972098	Không có	Không có	5859	5874	GCAGTTTTGTAAGTGC	kkk-d9-keke	60	1647
972108	Không có	Không có	8744	8759	ATTCTATTAGAGGGCT	kkk-d9-keke	73	1326

972118	2736	2751	14827	14842	GCTAATTTTCTGACTG	kkk-d9-keke	93	1283
972128	Không có	Không có	8237	8252	GAGTATTGTTTTTGTG	kkk-d9-keke	81	1899
972138	1032	1047	13123	13138	AAGATTGGCTCTGGCT	kkk-d9-kkke	35	1411
972148	Không có	Không có	7921	7936	GAATTATGGAATTGCA	kkk-d9-kkke	90	1183
972168	Không có	Không có	5854	5869	TTTGTAAGTGCAACCA	kkk-d9-kkke	56	1095
972178	Không có	Không có	8366	8381	CTTTATACCAGTGTCT	kkk-d9-kkke	95	1890
972188	Không có	Không có	5413	5428	TATTCTCATGGTACAG	kkk-d9-kkke	79	1915
972198	Không có	Không có	8322	8337	GGTTATGAAATTATTG	kkk-d9-kkke	91	1930

Bảng 34

Sự ức chế APOL1 mARN bởi các gapmer deoxy, MOE, và cEt hướng đích SEQ ID NO: 1 và 2

Số hợp chất	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 1	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 1 Vị trí kết thúc	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 2	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 2 Vị trí kết thúc	Trình tự	Hóa học	% ức chế	SEQ ID NO
904627	Không có	Không có	5449	5464	GTTATATTTGATCCTC	kkk-d10-kkk	100	1900
905095	Không có	Không có	6702	6717	GTATTTCTTGATGTGG	kkk-d10-kkk	100	413
905491	Không có	Không có	8237	8252	GAGTATTGTTTTTGTG	kkk-d10-kkk	94	1899
969059	Không có	Không có	5447	5462	TATATTTGATCCTCAA	k-d10-kekek	89	1932
969069	Không có	Không có	8331	8346	ACATCATTGGGTTATG	k-d10-kekek	89	286
969079	1033	1048	13124	13139	GAAGATTGGCTCTGGC	k-d10-kekek	44	1480

969089	Không có	Không có	6702	6717	GTATTTCTTGATGTGG	k-d10-kekek	92	413
969099	Không có	Không có	8829	8844	GCTTTAAACTCAGGTG	k-d10-kekek	92	81
969109	Không có	Không có	5856	5871	GTTTTGTAAGTGCAAC	k-d9-kekeke	73	1230
969119	Không có	Không có	8742	8757	TCTATTAGAGGGCTAG	k-d9-kekeke	37	150
969129	2736	2751	14827	14842	GCTAATTTTCTGACTG	k-d9-kekeke	88	1283
969139	Không có	Không có	8164	8179	CATTCAGAATTTCCAC	k-d9-kekeke	58	1730
969149	Không có	Không có	8830	8845	AGCTTTAAACTCAGGT	kek-d9-eekk	82	1920
969159	Không có	Không có	5854	5869	TTTGTAAGTGCAACCA	kek-d9-eekk	99	1095
969169	Không có	Không có	8366	8381	CTTTATACCAGTGTCT	kek-d9-eekk	95	1890
969179	Không có	Không có	5411	5426	TTCTCATGGTACAGGA	kk-d10-keke	78	607

969189	Không có	Không có	8236	8251	AGTATTGTTTTTGTGG	kk-d10-keke	91	1922
969199	Không có	Không có	8306	8321	GTTCAAAAGCAGCATT	kk-d10-keke	89	13
969209	Không có	Không có	6548	6563	ATCAGATGGGTACTTC	kk-d10-keke	83	481
969229	Không có	Không có	5857	5872	AGTTTTGTAAGTGCAA	kk-d8-eeeekk	94	1917
969239	Không có	Không có	8742	8757	TCTATTAGAGGGCTAG	kk-d8-eeeekk	44	150
969249	Không có	Không có	5448	5463	TTATATTTGATCCTCA	kk-d8-kekekk	69	1909
969259	Không có	Không có	8364	8379	TTATACCAGTGTCTTC	kk-d8-kekekk	68	1938
969269	Không có	Không có	5411	5426	TTCTCATGGTACAGGA	kk-d8-kekekk	20	607
969279	Không có	Không có	8320	8335	TTATGAAATTATTGGT	kk-d8-kekekk	63	1910
969289	2251	2266	14342	14357	CGTCAATATATTCTTT	kk-d8-kekekk	95	1925

969299	Không có	Không có	7922	7937	GGAATTATGGAATTGC	kk-d8-kekekk	74	1249
969309	969	984	13060	13075	AGTATTGCCAGCTAAG	kk-d9-eeekk	86	1479
969319	Không có	Không có	6817	6832	CGCAATGCTGACTTGG	kk-d9-eeekk	88	1924
969339	Không có	Không có	5450	5465	TGTTATATTTGATCCT	kk-d9-eeekk	87	1887
969349	Không có	Không có	8333	8348	ACACATCATTGGGTTA	kk-d9-eeekk	51	426
969359	2341	2356	14432	14447	TGTTCTAACTCTTGGG	kk-d9-eeekk	97	313
969369	Không có	Không có	8238	8253	TGAGTATTGTTTTTGT	kk-d9-eeekk	87	1916
969379	1035	1050	13126	13141	CTGAAGATTGGCTCTG	kk-d9-eeekk	54	1939
969389	Không có	Không có	6820	6835	GAACGCAATGCTGACT	kk-d9-eeekk	95	1888
969399	969	984	13060	13075	AGTATTGCCAGCTAAG	kk-d9-ekeke	78	1479
969409	Không có	Không có	6817	6832	CGCAATGCTGACTTGG	kk-d9-ekeke	94	1924

969429	Không có	Không có	5450	5465	TGTTATATTTGATCCT	kk-d9-ekeke	94	1887
969439	Không có	Không có	8333	8348	ACACATCATTGGGTTA	kk-d9-ekeke	64	426
969449	2342	2357	14433	14448	CTGTTCTAACTCTTGG	kk-d9-ekeke	97	383
969459	Không có	Không có	7924	7939	TGGGAATTATGGAATT	kk-d9-ekeke	78	1929
969469	Không có	Không có	8829	8844	GCTTTAAACTCAGGTG	kk-d9-kdkdk	96	81
969479	Không có	Không có	6701	6716	TATTTCTTGATGTGGT	kk-d9-kdkdk	97	1904
969489	Không có	Không có	8828	8843	CTTTAAACTCAGGTGA	kk-d9-kdkdk	89	151
969499	Không có	Không có	5412	5427	ATTCTCATGGTACAGG	kk-d9-kdkdk	84	677
969509	Không có	Không có	8321	8336	GTTATGAAATTATTGG	kk-d9-kdkdk	71	76
971919	Không có	Không có	5411	5426	TTCTCATGGTACAGGA	kk-d9-kekek	76	607

971929	Không có	Không có	8236	8251	AGTATTGTTTTTGTGG	kk-d9-kekek	75	1922
971939	Không có	Không có	8308	8323	TGGTTCAAAAGCAGCA	kk-d9-kekek	68	1048
971949	Không có	Không có	5860	5875	GGCAGTTTTGTAAGTG	kk-d9-kekek	65	123
971959	Không có	Không có	8745	8760	AATTCTATTAGAGGGC	kk-d9-kekek	56	1396
971969	2736	2751	14827	14842	GCTAATTTTCTGACTG	kk-d9-kekek	96	1283
971979	Không có	Không có	8237	8252	GAGTATTGTTTTTGTG	kk-d9-kekek	90	1899
971999	Không có	Không có	5449	5464	GTTATATTTGATCCTC	kkk-d8-kdkdk	92	1900
972009	Không có	Không có	8321	8336	GTTATGAAATTATTGG	kkk-d8-kdkdk	91	76
972019	1032	1047	13123	13138	AAGATTGGCTCTGGCT	kkk-d8-kekek	23	1411
972029	Không có	Không có	7921	7936	GAATTATGGAATTGCA	kkk-d8-kekek	61	1183

972049	Không có	Không có	5452	5467	CGTGTTATATTTGATC	kkk-d8-kekek	82	1906
972059	Không có	Không có	8335	8350	CAACACATCATTGGGT	kkk-d8-kekek	30	1907
972069	2251	2266	14342	14357	CGTCAATATATTCTTT	kkk-d8-kekek	94	1925
972079	Không có	Không có	7922	7937	GGAATTATGGAATTGC	kkk-d8-kekek	66	1249
972089	Không có	Không có	8307	8322	GGTTCAAAAGCAGCAT	kkk-d9-keke	70	978
972099	Không có	Không có	6549	6564	TATCAGATGGGTACTT	kkk-d9-keke	37	550
972109	Không có	Không có	8745	8760	AATTCTATTAGAGGGC	kkk-d9-keke	82	1396
972119	Không có	Không có	5412	5427	ATTCTCATGGTACAGG	kkk-d9-keke	94	677
972129	Không có	Không có	8321	8336	GTTATGAAATTATTGG	kkk-d9-keke	93	76
972139	2735	2750	14826	14841	CTAATTTTCTGACTGT	kkk-d9-kkke	99	1901

972149	Không có	Không có	8163	8178	ATTCAGAATTTCCACT	kkk-d9-kkke	89	1902
972159	Không có	Không có	8830	8845	AGCTTTAAACTCAGGT	kkk-d9-kkke	82	1920
972169	Không có	Không có	5858	5873	CAGTTTTGTAAGTGCA	kkk-d9-kkke	92	1577
972179	Không có	Không có	8744	8759	ATTCTATTAGAGGGCT	kkk-d9-kkke	85	1326
972189	Không có	Không có	5451	5466	GTGTTATATTTGATCC	kkk-d9-kkke	94	1934
972199	Không có	Không có	8334	8349	AACACATCATTGGGTT	kkk-d9-kkke	58	496

Bảng 35

Sự ức chế APOL1 mARN bởi các gapmer deoxy, MOE, và cEt hướng đích SEQ ID NO: 1 và 2

Số hợp chất	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 1	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 1 Vị trí kết thúc	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 2	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 2 Vị trí kết thúc	Trình tự	Hóa học	% ức chế	SEQ ID NO
904763	Không có	Không có	5854	5869	TTTGTAAGTGCAACCA	kkk-d10-kkk	98	1095
905095	Không có	Không có	6702	6717	GTATTTCTTGATGTGG	kkk-d10-kkk	100	413
905491	Không có	Không có	8237	8252	GAGTATTGTTTTTGTG	kkk-d10-kkk	94	1899
969060	Không có	Không có	5448	5463	TTATATTTGATCCTCA	k-d10-kekek	82	1909
969070	Không có	Không có	8364	8379	TTATACCAGTGTCTTC	k-d10-kekek	82	1938
969080	2251	2266	14342	14357	CGTCAATATATTCTTT	k-d10-kekek	90	1925

969090	Không có	Không có	6818	6833	ACGCAATGCTGACTTG	k-d10-kekek	71	1905
969110	Không có	Không có	6546	6561	CAGATGGGTACTTCTG	k-d9-kekeke	23	341
969120	Không có	Không có	8827	8842	TTTAAACTCAGGTGAC	k-d9-kekeke	43	1675
969130	Không có	Không có	5412	5427	ATTCTCATGGTACAGG	k-d9-kekeke	51	677
969140	Không có	Không có	8237	8252	GAGTATTGTTTTTGTG	k-d9-kekeke	94	1899
969150	Không có	Không có	8306	8321	GTTCAAAAGCAGCATT	kek-d9-eekk	89	13
969160	Không có	Không có	5858	5873	CAGTTTTGTAAGTGCA	kek-d9-eekk	96	1577
969170	Không có	Không có	8743	8758	TTCTATTAGAGGGCTA	kek-d9-eekk	94	80
969180	Không có	Không có	5448	5463	TTATATTTGATCCTCA	kk-d10-keke	96	1909
969190	Không có	Không có	8320	8335	TTATGAAATTATTGGT	kk-d10-keke	63	1910

969200	970	985	13061	13076	AAGTATTGCCAGCTAA	kk-d10-keke	73	1911
969210	Không có	Không có	6702	6717	GTATTTCTTGATGTGG	kk-d10-keke	98	413
969230	Không có	Không có	6547	6562	TCAGATGGGTACTTCT	kk-d8-eeeekk	78	411
969240	Không có	Không có	8743	8758	TTCTATTAGAGGGCTA	kk-d8-eeeekk	76	80
969250	Không có	Không có	5852	5867	TGTAAGTGCAACCAAT	kk-d8-kekekk	43	955
969260	Không có	Không có	8741	8756	CTATTAGAGGGCTAGT	kk-d8-kekekk	25	1674
969270	Không có	Không có	5449	5464	GTTATATTTGATCCTC	kk-d8-kekekk	43	1900
969280	Không có	Không có	8332	8347	CACATCATTGGGTTAT	kk-d8-kekekk	34	356
969290	2340	2355	14431	14446	GTTCTAACTCTTGGGC	kk-d8-kekekk	52	243
969300	Không có	Không có	8164	8179	CATTCAGAATTTCCAC	kk-d8-kekekk	57	1730

969310	1032	1047	13123	13138	AAGATTGGCTCTGGCT	kk-d9-eeekk	63	1411
969320	Không có	Không có	7921	7936	GAATTATGGAATTGCA	kk-d9-eeekk	94	1183
969340	Không có	Không có	5854	5869	TTTGTAAGTGCAACCA	kk-d9-eeekk	99	1095
969350	Không có	Không có	8366	8381	CTTTATACCAGTGTCT	kk-d9-eeekk	96	1890
969360	Không có	Không có	5413	5428	TATTCTCATGGTACAG	kk-d9-eeekk	71	1915
969370	Không có	Không có	8322	8337	GGTTATGAAATTATTG	kk-d9-eeekk	61	1930
969380	2253	2268	14344	14359	TCCGTCAATATATTCT	kk-d9-eeekk	96	1897
969390	Không có	Không có	7924	7939	TGGGAATTATGGAATT	kk-d9-eeekk	63	1929
969400	1032	1047	13123	13138	AAGATTGGCTCTGGCT	kk-d9-ekeke	66	1411
969410	Không có	Không có	7921	7936	GAATTATGGAATTGCA	kk-d9-ekeke	95	1183
969430	Không có	Không có	5854	5869	TTTGTAAGTGCAACCA	kk-d9-ekeke	97	1095

969440	Không có	Không có	8366	8381	CTTTATACCAGTGTCT	kk-d9-ekeke	98	1890
969450	2738	2753	14829	14844	ATGCTAATTTTCTGAC	kk-d9-ekeke	95	1912
969460	Không có	Không có	8166	8181	GGCATTCAGAATTTCC	kk-d9-ekeke	93	1913
969470	969	984	13060	13075	AGTATTGCCAGCTAAG	kk-d9-kdkdk	69	1479
969480	Không có	Không có	6817	6832	CGCAATGCTGACTTGG	kk-d9-kdkdk	94	1924
969500	Không có	Không có	5450	5465	TGTTATATTTGATCCT	kk-d9-kdkdk	86	1887
969510	Không có	Không có	8333	8348	ACACATCATTGGGTTA	kk-d9-kdkdk	57	426
971920	Không có	Không có	5448	5463	TTATATTTGATCCTCA	kk-d9-kekek	91	1909
971930	Không có	Không có	8320	8335	TTATGAAATTATTGGT	kk-d9-kekek	82	1910
971940	972	987	13063	13078	GTAAGTATTGCCAGCT	kk-d9-kekek	53	1933
971950	Không có	Không có	6550	6565	ATATCAGATGGGTACT	kk-d9-kekek	21	620

971960	Không có	Không có	8746	8761	TAATTCTATTAGAGGG	kk-d9-kekek	34	220
971970	Không có	Không có	5412	5427	ATTCTCATGGTACAGG	kk-d9-kekek	76	677
971980	Không có	Không có	8321	8336	GTTATGAAATTATTGG	kk-d9-kekek	83	76
972000	Không có	Không có	5450	5465	TGTTATATTTGATCCT	kkk-d8-kdkdk	66	1887
972010	Không có	Không có	8333	8348	ACACATCATTGGGTTA	kkk-d8-kdkdk	48	426
972020	2735	2750	14826	14841	CTAATTTTCTGACTGT	kkk-d8-kekek	90	1901
972030	Không có	Không có	8163	8178	ATTCAGAATTTCCACT	kkk-d8-kekek	56	1902
972040	Không có	Không có	8832	8847	GAAGCTTTAAACTCAG	kkk-d8-kekek	47	1397
972050	Không có	Không có	5856	5871	GTTTTGTAAGTGCAAC	kkk-d8-kekek	59	1230
972060	Không có	Không có	8368	8383	CACTTTATACCAGTGT	kkk-d8-kekek	11	1908

972070	2340	2355	14431	14446	GTTCTAACTCTTGGGC	kkk-d8-kekek	37	243
972080	Không có	Không có	8164	8179	CATTCAGAATTTCCAC	kkk-d8-kekek	65	1730
972090	971	986	13062	13077	TAAGTATTGCCAGCTA	kkk-d9-keke	78	1918
972100	Không có	Không có	6703	6718	TGTATTTCTTGATGTG	kkk-d9-keke	71	1926
972110	Không có	Không có	8830	8845	AGCTTTAAACTCAGGT	kkk-d9-keke	85	1920
972120	Không có	Không có	5449	5464	GTTATATTTGATCCTC	kkk-d9-keke	98	1900
972130	Không có	Không có	8333	8348	ACACATCATTGGGTTA	kkk-d9-keke	58	426
972140	Không có	Không có	5411	5426	TTCTCATGGTACAGGA	kkk-d9-kkke	44	607
972150	Không có	Không có	8236	8251	AGTATTGTTTTTGTGG	kkk-d9-kkke	89	1922
972160	Không có	Không có	8306	8321	GTTCAAAAGCAGCATT	kkk-d9-kkke	80	13

972170	Không có	Không có	6548	6563	ATCAGATGGGTACTTC	kkk-d9-kkke	88	481
972190	Không có	Không có	5855	5870	TTTTGTAAGTGCAACC	kkk-d9-kkke	98	1164
972200	Không có	Không có	8367	8382	ACTTTATACCAGTGTC	kkk-d9-kkke	58	1941

Bảng 36

Sự ức chế APOL1 mARN bởi các gapmer deoxy, MOE, và cEt hướng đích SEQ ID NO: 1 và 2

Số hợp chất	**Vị trí bắt đầu SEQ ID: 1**	**Vị trí bắt đầu SEQ ID: 1 Vị trí kết thúc**	**Vị trí bắt đầu SEQ ID: 2**	**Vị trí bắt đầu SEQ ID: 2 Vị trí kết thúc**	**Trình tự**	**Hóa học**	**% ức chế**	**SEQ ID NO**
904766	Không có	Không có	5858	5873	CAGTTTTGTAAGTGCA	kkk-d10-kkk	97	1577
905095	Không có	Không có	6702	6717	GTATTTCTTGATGTGG	kkk-d10-kkk	99	413

905491	Không có	Không có	8237	8252	GAGTATTGTTTTTGTG	kkk-d10-kkk	93	1899
969061	Không có	Không có	5852	5867	TGTAAGTGCAACCAAT	k-d10-kekek	81	955
969071	Không có	Không có	8741	8756	CTATTAGAGGGCTAGT	k-d10-kekek	28	1674
969081	2340	2355	14431	14446	GTTCTAACTCTTGGGC	k-d10-kekek	28	243
969091	Không có	Không có	7922	7937	GGAATTATGGAATTGC	k-d10-kekek	92	1249
969111	Không có	Không có	6700	6715	ATTTCTTGATGTGGTG	k-d9-kekeke	81	343
969131	Không có	Không có	5449	5464	GTTATATTTGATCCTC	k-d9-kekeke	60	1900
969141	Không có	Không có	8321	8336	GTTATGAAATTATTGG	k-d9-kekeke	77	76
969151	970	985	13061	13076	AAGTATTGCCAGCTAA	kek-d9-eekk	88	1911
969161	Không có	Không có	6548	6563	ATCAGATGGGTACTTC	kek-d9-eekk	91	481
969171	Không có	Không có	8744	8759	ATTCTATTAGAGGGCT	kek-d9-eekk	77	1326

969181	Không có	Không có	5449	5464	GTTATATTTGATCCTC	kk-d10-keke	97	1900
969191	Không có	Không có	8332	8347	CACATCATTGGGTTAT	kk-d10-keke	77	356
969201	1033	1048	13124	13139	GAAGATTGGCTCTGGC	kk-d10-keke	70	1480
969211	Không có	Không có	6818	6833	ACGCAATGCTGACTTG	kk-d10-keke	89	1905
969221	Không có	Không có	8829	8844	GCTTTAAACTCAGGTG	kk-d8-eeeekk	95	81
969231	Không có	Không có	6701	6716	TATTTCTTGATGTGGT	kk-d8-eeeekk	96	1904
969241	Không có	Không có	8828	8843	CTTTAAACTCAGGTGA	kk-d8-eeeekk	88	151
969251	Không có	Không có	5856	5871	GTTTTGTAAGTGCAAC	kk-d8-kekekk	62	1230
969261	Không có	Không có	8742	8757	TCTATTAGAGGGCTAG	kk-d8-kekekk	25	150
969271	Không có	Không có	5853	5868	TTGTAAGTGCAACCAA	kk-d8-kekekk	54	1025

969281	Không có	Không có	8365	8380	TTTATACCAGTGTCTT	kk-d8-kekekk	51	1914
969291	2736	2751	14827	14842	GCTAATTTTCTGACTG	kk-d8-kekekk	71	1283
969301	Không có	Không có	8237	8252	GAGTATTGTTTTTGTG	kk-d8-kekekk	85	1899
969311	2735	2750	14826	14841	CTAATTTTCTGACTGT	kk-d9-eeekk	83	1901
969321	Không có	Không có	8163	8178	ATTCAGAATTTCCACT	kk-d9-eeekk	77	1902
969331	Không có	Không có	8830	8845	AGCTTTAAACTCAGGT	kk-d9-eeekk	93	1920
969341	Không có	Không có	5858	5873	CAGTTTTGTAAGTGCA	kk-d9-eeekk	92	1577
969351	Không có	Không có	8744	8759	ATTCTATTAGAGGGCT	kk-d9-eeekk	70	1326
969361	Không có	Không có	5451	5466	GTGTTATATTTGATCC	kk-d9-eeekk	98	1934
969371	Không có	Không có	8334	8349	AACACATCATTGGGTT	kk-d9-eeekk	43	496

969381	2342	2357	14433	14448	CTGTTCTAACTCTTGG	kk-d9-eeekk	93	383
969391	Không có	Không có	8166	8181	GGCATTCAGAATTTCC	kk-d9-eeekk	97	1913
969401	2735	2750	14826	14841	CTAATTTTCTGACTGT	kk-d9-ekeke	90	1901
969411	Không có	Không có	8163	8178	ATTCAGAATTTCCACT	kk-d9-ekeke	87	1902
969421	Không có	Không có	8830	8845	AGCTTTAAACTCAGGT	kk-d9-ekeke	92	1920
969431	Không có	Không có	5858	5873	CAGTTTTGTAAGTGCA	kk-d9-ekeke	91	1577
969441	Không có	Không có	8744	8759	ATTCTATTAGAGGGCT	kk-d9-ekeke	25	1326
969451	Không có	Không có	5414	5429	TTATTCTCATGGTACA	kk-d9-ekeke	51	1927
969461	Không có	Không có	8239	8254	GTGAGTATTGTTTTTG	kk-d9-ekeke	93	1928
969471	1032	1047	13123	13138	AAGATTGGCTCTGGCT	kk-d9-kdkdk	65	1411
969481	Không có	Không có	7921	7936	GAATTATGGAATTGCA	kk-d9-kdkdk	82	1183

969501	Không có	Không có	5854	5869	TTTGTAAGTGCAACCA	kk-d9-kdkdk	99	1095
969511	Không có	Không có	8366	8381	CTTTATACCAGTGTCT	kk-d9-kdkdk	92	1890
971921	Không có	Không có	5449	5464	GTTATATTTGATCCTC	kk-d9-kekek	80	1900
971931	Không có	Không có	8332	8347	CACATCATTGGGTTAT	kk-d9-kekek	74	356
971941	1035	1050	13126	13141	CTGAAGATTGGCTCTG	kk-d9-kekek	45	1939
971951	Không có	Không có	6704	6719	GTGTATTTCTTGATGT	kk-d9-kekek	95	1940
971961	Không có	Không có	8831	8846	AAGCTTTAAACTCAGG	kk-d9-kekek	48	1327
971971	Không có	Không có	5450	5465	TGTTATATTTGATCCT	kk-d9-kekek	81	1887
971981	Không có	Không có	8333	8348	ACACATCATTGGGTTA	kk-d9-kekek	50	426
971991	Không có	Không có	8830	8845	AGCTTTAAACTCAGGT	kkk-d8-kdkdk	74	1920

972001	Không có	Không có	5854	5869	TTTGTAAGTGCAACCA	kkk-d8-kdkdk	71	1095
972011	Không có	Không có	8366	8381	CTTTATACCAGTGTCT	kkk-d8-kdkdk	87	1890
972021	Không có	Không có	5411	5426	TTCTCATGGTACAGGA	kkk-d8-kekek	54	607
972031	Không có	Không có	8236	8251	AGTATTGTTTTTGTGG	kkk-d8-kekek	55	1922
972041	Không có	Không có	8308	8323	TGGTTCAAAAGCAGCA	kkk-d8-kekek	57	1048
972051	Không có	Không có	5860	5875	GGCAGTTTTGTAAGTG	kkk-d8-kekek	32	123
972061	Không có	Không có	8745	8760	AATTCTATTAGAGGGC	kkk-d8-kekek	41	1396
972071	2736	2751	14827	14842	GCTAATTTTCTGACTG	kkk-d8-kekek	88	1283
972081	Không có	Không có	8237	8252	GAGTATTGTTTTTGTG	kkk-d8-kekek	56	1899
972091	1034	1049	13125	13140	TGAAGATTGGCTCTGG	kkk-d9-keke	54	1931

972101	Không có	Không có	6819	6834	AACGCAATGCTGACTT	kkk-d9-keke	83	1919
972121	Không có	Không có	5854	5869	TTTGTAAGTGCAACCA	kkk-d9-keke	49	1095
972131	Không có	Không có	8366	8381	CTTTATACCAGTGTCT	kkk-d9-keke	94	1890
972141	Không có	Không có	5448	5463	TTATATTTGATCCTCA	kkk-d9-kkke	96	1909
972151	Không có	Không có	8320	8335	TTATGAAATTATTGGT	kkk-d9-kkke	85	1910
972161	970	985	13061	13076	AAGTATTGCCAGCTAA	kkk-d9-kkke	49	1911
972171	Không có	Không có	6702	6717	GTATTTCTTGATGTGG	kkk-d9-kkke	98	413
972191	Không có	Không có	5859	5874	GCAGTTTTGTAAGTGC	kkk-d9-kkke	76	1647
972201	Không có	Không có	8745	8760	AATTCTATTAGAGGGC	kkk-d9-kkke	70	1396

Bảng 37

Sự ức chế APOL1 mARN bởi các gapmer deoxy, MOE, và cEt hướng đích SEQ ID NO: 1 và 2

Số hợp chất	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 1	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 1 Vị trí kết thúc	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 2	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 2 Vị trí kết thúc	Trình tự	Hóa học	% ức chế	SEQ ID NO
905095	Không có	Không có	6702	6717	GTATTTCTTGATGTGG	kkk-d10-kkk	100	413
905139	Không có	Không có	6818	6833	ACGCAATGCTGACTTG	kkk-d10-kkk	94	1905
905491	Không có	Không có	8237	8252	GAGTATTGTTTTTGTG	kkk-d10-kkk	94	1899
969062	Không có	Không có	5856	5871	GTTTTGTAAGTGCAAC	k-d10-kekek	92	1230
969072	Không có	Không có	8742	8757	TCTATTAGAGGGCTAG	k-d10-kekek	42	150
969082	2736	2751	14827	14842	GCTAATTTTCTGACTG	k-d10-kekek	98	1283

969092	Không có	Không có	8164	8179	CATTCAGAATTTCCAC	k-d10-kekek	67	1730
969102	Không có	Không có	8828	8843	CTTTAAACTCAGGTGA	k-d9-kekeke	70	151
969112	Không có	Không có	6816	6831	GCAATGCTGACTTGGC	k-d9-kekeke	45	1903
969132	Không có	Không có	5450	5465	TGTTATATTTGATCCT	k-d9-kekeke	51	1887
969142	Không có	Không có	8333	8348	ACACATCATTGGGTTA	k-d9-kekeke	36	426
969152	1033	1048	13124	13139	GAAGATTGGCTCTGGC	kek-d9-eekk	87	1480
969162	Không có	Không có	6702	6717	GTATTTCTTGATGTGG	kek-d9-eekk	99	413
969172	Không có	Không có	8829	8844	GCTTTAAACTCAGGTG	kek-d9-eekk	93	81
969182	Không có	Không có	5853	5868	TTGTAAGTGCAACCAA	kk-d10-keke	81	1025
969192	Không có	Không có	8365	8380	TTTATACCAGTGTCTT	kk-d10-keke	84	1914

969202	2251	2266	14342	14357	CGTCAATATATTCTTT	kk-d10-keke	87	1925
969212	Không có	Không có	7922	7937	GGAATTATGGAATTGC	kk-d10-keke	40	1249
969222	969	984	13060	13075	AGTATTGCCAGCTAAG	kk-d8-eeeekk	59	1479
969232	Không có	Không có	6817	6832	CGCAATGCTGACTTGG	kk-d8-eeeekk	68	1924
969252	Không có	Không có	6546	6561	CAGATGGGTACTTCTG	kk-d8-kekekk	10	341
969262	Không có	Không có	8827	8842	TTTAAACTCAGGTGAC	kk-d8-kekekk	16	1675
969272	Không có	Không có	5857	5872	AGTTTTGTAAGTGCAA	kk-d8-kekekk	84	1917
969282	Không có	Không có	8743	8758	TTCTATTAGAGGGCTA	kk-d8-kekekk	26	80
969292	Không có	Không có	5412	5427	ATTCTCATGGTACAGG	kk-d8-kekekk	34	677
969302	Không có	Không có	8321	8336	GTTATGAAATTATTGG	kk-d8-kekekk	86	76

969312	Không có	Không có	5411	5426	TTCTCATGGTACAGGA	kk-d9-eeekk	86	607
969322	Không có	Không có	8236	8251	AGTATTGTTTTTGTGG	kk-d9-eeekk	90	1922
969332	Không có	Không có	8306	8321	GTTCAAAAGCAGCATT	kk-d9-eeekk	86	13
969342	Không có	Không có	6548	6563	ATCAGATGGGTACTTC	kk-d9-eeekk	67	481
969362	Không có	Không có	5855	5870	TTTTGTAAGTGCAACC	kk-d9-eeekk	99	1164
969372	Không có	Không có	8367	8382	ACTTTATACCAGTGTC	kk-d9-eeekk	91	1941
969382	2738	2753	14829	14844	ATGCTAATTTTCTGAC	kk-d9-eeekk	88	1912
969392	Không có	Không có	8239	8254	GTGAGTATTGTTTTTG	kk-d9-eeekk	92	1928
969402	Không có	Không có	5411	5426	TTCTCATGGTACAGGA	kk-d9-ekeke	79	607
969412	Không có	Không có	8236	8251	AGTATTGTTTTTGTGG	kk-d9-ekeke	89	1922

969422	Không có	Không có	8306	8321	GTTCAAAAGCAGCATT	kk-d9-ekeke	82	13
969432	Không có	Không có	6548	6563	ATCAGATGGGTACTTC	kk-d9-ekeke	73	481
969452	Không có	Không có	5451	5466	GTGTTATATTTGATCC	kk-d9-ekeke	96	1934
969462	Không có	Không có	8323	8338	GGGTTATGAAATTATT	kk-d9-ekeke	88	1935
969472	2735	2750	14826	14841	CTAATTTTCTGACTGT	kk-d9-kdkdk	84	1901
969482	Không có	Không có	8163	8178	ATTCAGAATTTCCACT	kk-d9-kdkdk	79	1902
969492	Không có	Không có	8830	8845	AGCTTTAAACTCAGGT	kk-d9-kdkdk	86	1920
969502	Không có	Không có	5858	5873	CAGTTTTGTAAGTGCA	kk-d9-kdkdk	95	1577
969512	Không có	Không có	8744	8759	ATTCTATTAGAGGGCT	kk-d9-kdkdk	74	1326
971922	Không có	Không có	5853	5868	TTGTAAGTGCAACCAA	kk-d9-kekek	69	1025

971932	Không có	Không có	8365	8380	TTTATACCAGTGTCTT	kk-d9-kekek	89	1914
971942	2253	2268	14344	14359	TCCGTCAATATATTCT	kk-d9-kekek	94	1897
971952	Không có	Không có	6820	6835	GAACGCAATGCTGACT	kk-d9-kekek	78	1888
971972	Không có	Không có	5854	5869	TTTGTAAGTGCAACCA	kk-d9-kekek	98	1095
971982	Không có	Không có	8366	8381	CTTTATACCAGTGTCT	kk-d9-kekek	86	1890
971992	Không có	Không có	8306	8321	GTTCAAAAGCAGCATT	kkk-d8-kdkdk	23	13
972002	Không có	Không có	5858	5873	CAGTTTTGTAAGTGCA	kkk-d8-kdkdk	93	1577
972012	Không có	Không có	8743	8758	TTCTATTAGAGGGCTA	kkk-d8-kdkdk	78	80
972022	Không có	Không có	5448	5463	TTATATTTGATCCTCA	kkk-d8-kekek	92	1909
972032	Không có	Không có	8320	8335	TTATGAAATTATTGGT	kkk-d8-kekek	86	1910

972042	972	987	13063	13078	GTAAGTATTGCCAGCT	kkk-d8-kekek	73	1933
972052	Không có	Không có	6550	6565	ATATCAGATGGGTACT	kkk-d8-kekek	28	620
972062	Không có	Không có	8746	8761	TAATTCTATTAGAGGG	kkk-d8-kekek	41	220
972072	Không có	Không có	5412	5427	ATTCTCATGGTACAGG	kkk-d8-kekek	70	677
972082	Không có	Không có	8321	8336	GTTATGAAATTATTGG	kkk-d8-kekek	79	76
972092	2252	2267	14343	14358	CCGTCAATATATTCTT	kkk-d9-keke	97	1936
972102	Không có	Không có	7923	7938	GGGAATTATGGAATTG	kkk-d9-keke	63	1596
972122	Không có	Không có	5858	5873	CAGTTTTGTAAGTGCA	kkk-d9-keke	92	1577
972132	Không có	Không có	8743	8758	TTCTATTAGAGGGCTA	kkk-d9-keke	91	80
972142	Không có	Không có	5449	5464	GTTATATTTGATCCTC	kkk-d9-kkke	98	1900

972152	Không có	Không có	8332	8347	CACATCATTGGGTTAT	kkk-d9-kkke	78	356
972162	1033	1048	13124	13139	GAAGATTGGCTCTGGC	kkk-d9-kkke	70	1480
972172	Không có	Không có	6818	6833	ACGCAATGCTGACTTG	kkk-d9-kkke	88	1905
972182	Không có	Không có	8831	8846	AAGCTTTAAACTCAGG	kkk-d9-kkke	72	1327
972192	Không có	Không có	6549	6564	TATCAGATGGGTACTT	kkk-d9-kkke	69	550

Bảng 38

Sự ức chế APOL1 mARN bởi các gapmer deoxy, MOE, và cEt hướng đích SEQ ID NO: 1 và 2

Số hợp chất	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 1	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 1 Vị trí kết thúc	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 2	Vị trí bắt đầu SEQ ID: 2 Vị trí kết thúc	Trình tự	Hóa học	% ức chế	SEQ ID NO
905095	Không có	Không có	6702	6717	GTATTTCTTGATGTGG	kkk-d10-kkk	99	413
905469	Không có	Không có	8164	8179	CATTCAGAATTTCCAC	kkk-d10-kkk	94	173
905491	Không có	Không có	8237	8252	GAGTATTGTTTTTGTG	kkk-d10-kkk	93	189
969063	Không có	Không có	6546	6561	CAGATGGGTACTTCTG	k-d10-kekek	44	341
969073	Không có	Không có	8827	8842	TTTAAACTCAGGTGAC	k-d10-kekek	45	167
969083	Không có	Không có	5412	5427	ATTCTCATGGTACAGG	k-d10-kekek	83	677

969093	Không có	Không có	8237	8252	GAGTATTGTTTTTGTG	k-d10-kekek	90	189
969103	968	983	13059	13074	GTATTGCCAGCTAAGG	k-d9-kekeke	70	141
969113	Không có	Không có	7920	7935	AATTATGGAATTGCAG	k-d9-kekeke	55	192
969123	Không có	Không có	8830	8845	AGCTTTAAACTCAGGT	k-d9-kekeke	52	192
969133	Không có	Không có	5854	5869	TTTGTAAGTGCAACCA	k-d9-kekeke	95	109
969143	Không có	Không có	8366	8381	CTTTATACCAGTGTCT	k-d9-kekeke	92	189
969153	2251	2266	14342	14357	CGTCAATATATTCTTT	kek-d9-eekk	93	192
969163	Không có	Không có	6818	6833	ACGCAATGCTGACTTG	kek-d9-eekk	91	190
969183	Không có	Không có	5857	5872	AGTTTTGTAAGTGCAA	kk-d10-keke	92	191
969193	Không có	Không có	8742	8757	TCTATTAGAGGGCTAG	kk-d10-keke	72	150

969203	2340	2355	14431	14446	GTTCTAACTCTTGGGC	kk-d10-keke	84	243
969213	Không có	Không có	8164	8179	CATTCAGAATTTCCAC	kk-d10-keke	84	173
969223	1032	1047	13123	13138	AAGATTGGCTCTGGCT	kk-d8-eeeekk	55	141
969233	Không có	Không có	7921	7936	GAATTATGGAATTGCA	kk-d8-eeeekk	95	118
969253	Không có	Không có	6700	6715	ATTTCTTGATGTGGTG	kk-d8-kekekk	69	343
969273	Không có	Không có	6547	6562	TCAGATGGGTACTTCT	kk-d8-kekekk	62	411
969293	Không có	Không có	5450	5465	TGTTATATTTGATCCT	kk-d8-kekekk	46	188
969303	Không có	Không có	8333	8348	ACACATCATTGGGTTA	kk-d8-kekekk	20	426
969313	Không có	Không có	5448	5463	TTATATTTGATCCTCA	kk-d9-eeekk	96	190
969323	Không có	Không có	8320	8335	TTATGAAATTATTGGT	kk-d9-eeekk	39	191

969333	970	985	13061	13076	AAGTATTGCCAGCTAA	kk-d9-eeekk	63	191
969343	Không có	Không có	6702	6717	GTATTTCTTGATGTGG	kk-d9-eeekk	97	413
969363	Không có	Không có	5859	5874	GCAGTTTTGTAAGTGC	kk-d9-eeekk	79	164
969373	Không có	Không có	8745	8760	AATTCTATTAGAGGGC	kk-d9-eeekk	73	139
969383	Không có	Không có	5414	5429	TTATTCTCATGGTACA	kk-d9-eeekk	48	192
969393	Không có	Không có	8323	8338	GGGTTATGAAATTATT	kk-d9-eeekk	77	193
969403	Không có	Không có	5448	5463	TTATATTTGATCCTCA	kk-d9-ekeke	96	190
969413	Không có	Không có	8320	8335	TTATGAAATTATTGGT	kk-d9-ekeke	74	191
969423	970	985	13061	13076	AAGTATTGCCAGCTAA	kk-d9-ekeke	49	191
969433	Không có	Không có	6702	6717	GTATTTCTTGATGTGG	kk-d9-ekeke	96	413

969453	Không có	Không có	5452	5467	CGTGTTATATTTGATC	kk-d9-ekeke	76	190
969463	Không có	Không có	8335	8350	CAACACATCATTGGGT	kk-d9-ekeke	80	190
969473	Không có	Không có	5411	5426	TTCTCATGGTACAGGA	kk-d9-kdkdk	89	607
969483	Không có	Không có	8236	8251	AGTATTGTTTTTGTGG	kk-d9-kdkdk	72	192
969493	Không có	Không có	8306	8321	GTTCAAAAGCAGCATT	kk-d9-kdkdk	73	13
969503	Không có	Không có	6548	6563	ATCAGATGGGTACTTC	kk-d9-kdkdk	78	481
971923	Không có	Không có	5857	5872	AGTTTTGTAAGTGCAA	kk-d9-kekek	81	191
971933	Không có	Không có	8742	8757	TCTATTAGAGGGCTAG	kk-d9-kekek	52	150
971943	2342	2357	14433	14448	CTGTTCTAACTCTTGG	kk-d9-kekek	88	38
971953	Không có	Không có	7924	7939	TGGGAATTATGGAATT	kk-d9-kekek	87	192

971963	Không có	Không có	8830	8845	AGCTTTAAACTCAGGT	kk-d9-kekek	87	192
971973	Không có	Không có	5858	5873	CAGTTTTGTAAGTGCA	kk-d9-kekek	91	157
971983	Không có	Không có	8744	8759	ATTCTATTAGAGGGCT	kk-d9-kekek	46	132
971993	970	985	13061	13076	AAGTATTGCCAGCTAA	kkk-d8-kdkdk	54	191
972003	Không có	Không có	6548	6563	ATCAGATGGGTACTTC	kkk-d8-kdkdk	79	481
972013	Không có	Không có	8744	8759	ATTCTATTAGAGGGCT	kkk-d8-kdkdk	78	132
972023	Không có	Không có	5449	5464	GTTATATTTGATCCTC	kkk-d8-kekek	66	190
972033	Không có	Không có	8332	8347	CACATCATTGGGTTAT	kkk-d8-kekek	58	356
972043	1035	1050	13126	13141	CTGAAGATTGGCTCTG	kkk-d8-kekek	36	193
972053	Không có	Không có	6704	6719	GTGTATTTCTTGATGT	kkk-d8-kekek	84	194

972063	Không có	Không có	8831	8846	AAGCTTTAAACTCAGG	kkk-d8-kekek	16	132
972073	Không có	Không có	5450	5465	TGTTATATTTGATCCT	kkk-d8-kekek	59	188
972083	Không có	Không có	8333	8348	ACACATCATTGGGTTA	kkk-d8-kekek	32	426
972093	2341	2356	14432	14447	TGTTCTAACTCTTGGG	kkk-d9-keke	88	313
972103	Không có	Không có	8165	8180	GCATTCAGAATTTCCA	kkk-d9-keke	84	193
972113	Không có	Không có	8306	8321	GTTCAAAAGCAGCATT	kkk-d9-keke	85	13
972123	Không có	Không có	6548	6563	ATCAGATGGGTACTTC	kkk-d9-keke	85	481
972133	Không có	Không có	8829	8844	GCTTTAAACTCAGGTG	kkk-d9-keke	82	81
972143	Không có	Không có	5853	5868	TTGTAAGTGCAACCAA	kkk-d9-kkke	78	102
972153	Không có	Không có	8365	8380	TTTATACCAGTGTCTT	kkk-d9-kkke	80	191

972163	2251	2266	14342	14357	CGTCAATATATTCTTT	kkk-d9-kkke	95	192
972173	Không có	Không có	7922	7937	GGAATTATGGAATTGC	kkk-d9-kkke	65	124
972183	Không có	Không có	8307	8322	GGTTCAAAAGCAGCAT	kkk-d9-kkke	74	978
972193	Không có	Không có	6703	6718	TGTATTTCTTGATGTG	kkk-d9-kkke	87	192

Ví dụ 2: Khả năng ức chế đối nghĩa phụ thuộc liều APOL1 người ở tế bào A431

Các gapmer từ Ví dụ 1 thể hiện hiệu quả ức chế *in vitro* đáng kể APOL1 mARN được chọn và thử nghiệm tại nhiều liều khác nhau ở tế bào A431. 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.

Các tế bào được cấy tại mật độ 10.000 tế bào mỗi giếng và được chuyển nạp bằng các hấp thụ tự do với các nồng độ khác nhau của gapmer 3-10-3 cEt, như được chỉ ra trong các Bảng dưới đây. Sau khoảng thời gian xử lý bằng xấp xỉ 16 giờ, phân lập ARN từ các tế bào và đo hàm lượng APOL1 mARN bằng PCR thời gian thực định lượng. Bộ dò mồi người RTS35962 được sử dụng để đo các mức mARN. Điều chỉnh hàm lượng APOL1 mARN theo hàm lượng ARN tổng số, như đo được bằng RIBOGREEN®. Kết quả thể hiện dưới dạng phần trăm ức chế của APOL1, 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 APOL1 mARN được giảm đáng kể theo phương thức phụ thuộc liều trong tế bào được xử lý bằng oligonucleotit đối nghĩa.

Bảng 39

Thử nghiệm đa liều với gapmer 3-10-3 cEt

Số hợp chất	% ức chế				IC_{50} (μM)
	62,5 nM	250 nM	1.000 nM	4.000 nM	
793406	19	60	83	93	0,2
903830	54	85	95	97	< 0,1
903862	49	69	88	93	< 0,1
903894	41	67	87	94	0,1
904119	49	70	82	85	< 0,1
904758	36	63	83	92	0,1
904760	75	93	99	99	< 0,1
904823	50	74	85	91	< 0,1

905142	32	74	90	95	0,1
905143	52	76	92	97	< 0,1
905270	44	78	90	94	< 0,1
905271	44	66	86	91	0,1
905398	59	82	94	96	< 0,1
905462	42	73	90	95	0,1
905463	42	67	85	94	0,1
905494	51	73	84	91	< 0,1
905654	57	74	92	94	< 0,1
905655	61	80	90	94	< 0,1

Bảng 40

Thử nghiệm đa liều với gapmer 3-10-3 cEt

Số hợp chất	% ức chế				IC_{50} (μM)
	62,5 nM	250 nM	1.000 nM	4.000 nM	
793406	15	58	82	88	0,3
903544	46	72	87	92	< 0,1
904026	62	88	96	98	< 0,1
904058	62	83	94	98	< 0,1
904121	50	78	86	90	< 0,1
904216	32	64	78	82	0,2
904761	19	46	78	92	0,3
905114	36	73	88	91	0,1
905144	35	50	75	82	0,2
905146	42	71	87	97	0,1

905401	52	79	89	94	< 0,1
905402	57	82	94	96	< 0,1
905496	29	68	90	93	0,1
905497	78	91	95	96	< 0,1
905498	60	84	94	94	< 0,1
905657	47	67	84	93	0,1
905688	25	71	86	92	0,2
905689	68	87	93	94	< 0,1
905690	57	78	88	92	< 0,1

Bảng 41

Thử nghiệm đa liều với gapmer 3-10-3 cEt

Số hợp chất	% ức chế				IC_{50} (μM)
	62,5 nM	250 nM	1.000 nM	4.000 nM	
793406	10	57	83	92	0,3
903644	35	72	85	92	0,1
903996	50	79	88	97	< 0,1
904027	28	61	81	88	0,2
904443	54	84	96	98	< 0,1
904444	74	91	96	98	< 0,1
904763	70	91	97	98	< 0,1
904764	47	84	95	99	< 0,1
904828	79	92	97	97	< 0,1
905020	46	73	90	95	< 0,1

905147	37	71	87	93	0,1
905148	22	60	83	94	0,2
905276	29	63	83	92	0,2
905370	8	46	74	84	0,4
905371	38	67	86	94	0,1
905372	59	82	92	95	< 0,1
905468	40	67	87	94	0,1
905499	72	87	92	93	< 0,1
905691	53	77	85	92	< 0,1

Bảng 42

Thử nghiệm đa liều với gapmer 3-10-3 cEt

Số hợp chất	**% ức chế**				**IC_{50} (µM)**
	62,5 nM	**250 nM**	**1.000 nM**	**4.000 nM**	

793406	12	56	81	92	0,3
903613	47	68	81	88	< 0,1
903805	28	58	75	82	0,2
903998	56	86	93	96	< 0,1
904029	34	58	79	88	0,2
904030	45	78	92	96	< 0,1
904253	46	74	85	92	< 0,1
904766	96	98	99	99	< 0,1
904829	41	75	84	89	0,1
905021	38	73	90	95	0,1
905022	47	76	92	97	< 0,1
905149	38	65	85	93	0,1
905277	24	50	80	92	0,3
905373	74	93	98	99	< 0,1

905404	27	58	77	88	0,2
905501	29	67	86	92	0,1
905565	20	49	73	89	0,3
905757	18	56	78	86	0,3
905758	26	65	85	92	0,2

Bảng 43

Thử nghiệm đa liều với gapmer 3-10-3 cEt

Số hợp chất	**% ức chế**				**IC_{50} (µM)**
	62,5 nM	**250 nM**	**1.000 nM**	**4.000 nM**	
793406	36	64	85	94	0,1
903807	46	78	90	95	< 0,1
903872	38	72	88	94	0,1
903999	32	66	83	91	0,1

904000	90	98	99	100	< 0,1
904001	95	99	100	100	< 0,1
904063	24	65	81	89	0,2
904223	47	75	84	89	< 0,1
904224	60	86	91	94	< 0,1
904254	35	62	82	86	0,1
904862	9	49	64	89	0,4
905086	28	55	80	89	0,2
905120	70	90	97	98	< 0,1
905374	48	70	80	88	< 0,1
905407	38	67	86	93	0,1
905408	23	61	83	92	0,2
905471	59	82	86	86	< 0,1
905600	52	81	94	98	< 0,1

905631	32	52	71	83	0,2

Bảng 44

Thử nghiệm đa liều với gapmer 3-10-3 cEt

Số hợp chất	% ức chế				IC_{50} (µM)
	62,5 nM	250 nM	1.000 nM	4.000 nM	
793406	17	59	83	91	0,2
903874	44	70	87	95	0,1
903939	64	87	94	97	< 0,1
904002	53	82	92	97	< 0,1
904003	47	76	90	96	< 0,1
904034	41	70	88	94	0,1
904226	77	95	98	99	< 0,1
904675	80	95	99	99	< 0,1

905121	64	87	93	95	< 0,1
905123	62	85	92	95	< 0,1
905473	47	61	65	61	< 0,1
905475	43	71	90	96	0,1
905505	58	87	95	97	< 0,1
905601	49	79	92	96	< 0,1
905633	51	81	92	94	< 0,1
905634	54	82	91	96	< 0,1
905665	30	76	91	94	0,1
905697	51	78	92	96	< 0,1
905698	85	97	99	99	< 0,1

Bảng 45

Thử nghiệm đa liều với gapmer 3-10-3 cEt

Số hợp chất	% ức chế				IC_{50} (µM)
	62,5 nM	250 nM	1.000 nM	4.000 nM	
793406	73	85	92	95	< 0,1
903940	64	83	92	96	< 0,1
904101	74	85	92	94	< 0,1
904102	75	88	94	96	< 0,1
904420	22	40	58	62	0,8
904452	78	88	93	96	< 0,1
904484	76	87	92	96	< 0,1
904515	43	72	85	91	0,1
904517	78	89	92	93	< 0,1
905028	63	82	90	93	< 0,1

905029	85	88	93	96	< 0,1
905093	58	82	91	95	< 0,1
905094	95	99	99	99	< 0,1
905476	54	85	95	97	< 0,1
905477	78	93	96	98	< 0,1
905510	65	84	90	94	< 0,1
905636	17	45	69	78	0,4
905667	41	65	82	89	0,1
905700	75	88	92	95	< 0,1

Bảng 46

Thử nghiệm đa liều với gapmer 3-10-3 cEt

Số hợp chất	% ức chế				IC_{50} (µM)
	62,5 nM	250 nM	1.000 nM	4.000 nM	
793406	68	81	90	95	< 0,1
903976	80	90	95	97	< 0,1
904103	61	79	87	91	< 0,1
904104	85	92	95	97	< 0,1
904264	72	81	85	85	< 0,1
904424	41	75	91	95	0,1
904680	74	87	94	96	< 0,1
904743	46	68	86	93	0,1
904744	82	92	97	98	< 0,1
904840	66	81	89	93	< 0,1

904871	64	75	90	95	< 0,1
904872	68	82	93	96	< 0,1
904968	53	78	89	94	< 0,1
905031	38	66	83	89	0,1
905032	53	78	89	93	< 0,1
905095	83	95	97	98	< 0,1
905479	82	89	94	95	< 0,1
905511	54	75	87	90	< 0,1
905704	61	84	93	96	< 0,1

Bảng 47

Thử nghiệm đa liều với gapmer 3-10-3 cEt

Số hợp chất	% ức chế				IC_{50} (μM)
	62,5 nM	250 nM	1.000 nM	4.000 nM	
793406	21	63	83	93	0,2
904009	35	68	88	95	0,1
904041	67	88	95	97	< 0,1
904202	24	62	77	88	0,2
904425	84	97	99	99	< 0,1
904426	37	72	90	95	0,1
904522	37	73	86	94	0,1
904619	49	83	94	98	< 0,1
904681	28	62	86	94	0,2
904713	23	53	72	82	0,3

904745	58	83	94	97	< 0,1
904746	75	92	98	99	< 0,1
904778	54	80	92	96	< 0,1
904873	50	80	93	97	< 0,1
904969	35	71	88	95	0,1
905128	42	70	83	88	0,1
905418	42	78	90	95	< 0,1
905513	38	73	90	95	0,1
905706	32	70	84	89	0,1

Bảng 48

Thử nghiệm đa liều với gapmer 3-10-3 cEt

Số hợp chất	% ức chế				IC_{50} (μM)
	62,5 nM	250 nM	1.000 nM	4.000 nM	
793406	12	55	80	90	0,3
903820	56	85	94	98	< 0,1
903821	63	89	97	98	< 0,1
904523	40	72	90	95	0,1
904716	33	63	85	92	0,1
904717	53	82	93	97	< 0,1
904718	39	73	88	95	0,1
904747	47	79	91	94	< 0,1
904748	60	83	93	95	< 0,1
905036	52	77	91	95	< 0,1

905292	46	75	91	95	< 0,1
905419	41	71	84	88	0,1
905422	19	59	88	97	0,2
905485	32	61	80	92	0,2
905580	35	71	89	96	0,1
905581	39	70	89	95	0,1
905582	19	65	86	94	0,2
905707	50	76	89	91	< 0,1
905867	33	67	84	92	0,1

Bảng 49

Thử nghiệm đa liều với gapmer 3-10-3 cEt

Số hợp chất	% ức chế				IC_{50} (µM)
	62,5 nM	250 nM	1.000 nM	4.000 nM	
793406	15	56	79	91	0,3
903825	72	89	94	95	< 0,1
903856	68	75	89	Không có	< 0,1
904209	61	89	96	96	< 0,1
904210	65	90	97	98	< 0,1
904720	31	70	92	95	0,1
905456	48	85	91	94	< 0,1
905457	45	70	84	89	< 0,1
905520	36	68	96	97	0,1

905521	30	65	88	97	0,1
905712	25	60	86	94	0,2
905808	37	74	90	92	0,1

Bảng 50

Thử nghiệm đa liều với gapmer 3-10-3 cEt

Số hợp chất	% ức chế				IC_{50} (µM)
	62,5 nM	250 nM	1.000 nM	4.000 nM	
793406	9	59	85	94	0,3
903826	47	81	93	97	< 0,1
903956	48	74	88	94	< 0,1
904082	56	84	93	95	< 0,1
904083	82	95	97	98	< 0,1
904084	83	96	98	98	< 0,1

904114	48	71	86	89	< 0,1
904211	62	88	96	98	< 0,1
904212	79	93	97	98	< 0,1
904242	33	61	81	89	0,2
904626	25	55	82	93	0,2
904627	86	93	99	99	< 0,1
904628	67	90	98	99	< 0,1
905139	54	83	94	97	< 0,1
905140	35	71	88	95	0,1
905490	66	85	91	92	< 0,1
905491	74	91	95	96	< 0,1
905586	35	63	81	88	0,1
905684	57	86	95	97	< 0,1

Các tế bào cũng được cấy tại mật độ là 10.000 tế bào mỗi giếng và được chuyển nạp bằng cách hấp thụ tự do với các nồng độ khác nhau của oligonucleotit đối nghĩa, như

được chỉ ra trong các Bảng dưới đây. Sau khoảng thời gian xử lý bằng xấp xỉ 16 giờ, phân lập ARN từ các tế bào và đo hàm lượng APOL1 mARN bằng PCR thời gian thực định lượng. Bộ mẫu dò mồi người HTS7376 (trình tự xuôi GGCAGCCTTGTACTCTTGGAA, được chỉ định ở đây là SEQ ID NO: 1942; trình tự ngược GCTGGTAATCCCGGTCAAAG, được chỉ định ở đây là SEQ ID NO: 1943; trình tự mẫu dò CTGGGATGGAGTTGGGAATCACAGCCX, được chỉ định ở đây là SEQ ID NO: 1944) được sử dụng để đo các mức mARN. Điều chỉnh hàm lượng APOL1 mARN theo hàm lượng ARN tổng số, như đo được bằng RIBOGREEN®. Kết quả thể hiện dưới dạng phần trăm ức chế của APOL1, 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 APOL1 mARN được giảm đáng kể theo phương thức phụ thuộc liều trong tế bào được xử lý bằng oligonucleotit đối nghĩa.

Bảng 51

Thử nghiệm đa liều với gapmer 3-10-3 cEt

Số hợp chất	% ức chế				IC_{50} (µM)
	62,5 nM	250 nM	1.000 nM	4.000 nM	
793406	73	84	90	95	< 0,1
903807	59	83	91	95	< 0,1
903872	69	76	86	90	< 0,1
903999	76	85	93	94	< 0,1

904000	83	94	96	97	< 0,1
904001	95	97	98	98	< 0,1
904063	71	83	89	92	< 0,1
904223	38	48	63	74	0,3
904224	83	91	93	95	< 0,1
904254	28	50	72	72	0,3
904862	0	30	55	74	1,0
905086	8	32	65	72	0,7
905120	79	88	94	96	< 0,1
905374	59	67	77	82	< 0,1
905407	62	83	88	93	< 0,1
905408	68	82	90	94	< 0,1
905471	37	55	64	47	0,4
905600	73	88	93	97	< 0,1

905631	19	39	51	69	0,8

Bảng 52

Thử nghiệm đa liều với gapmer 3-10-3 cEt

Số hợp chất	% ức chế				IC_{50} (μM)
	62,5 nM	250 nM	1.000 nM	4.000 nM	
793406	71	83	91	95	< 0,1
903874	27	52	76	87	0,2
903939	82	92	96	97	< 0,1
904002	39	65	81	91	0,1
904003	62	82	90	94	< 0,1
904034	55	74	87	90	< 0,1
904226	60	85	91	93	< 0,1
904675	81	94	98	99	< 0,1

905121	78	89	93	95	< 0,1
905123	83	92	95	96	< 0,1
905473	82	86	86	88	< 0,1
905475	72	83	91	95	< 0,1
905505	42	73	87	91	0,1
905601	49	76	89	95	< 0,1
905633	40	72	84	86	0,1
905634	53	76	88	91	< 0,1
905665	61	79	89	93	< 0,1
905697	34	70	84	88	0,1
905698	91	97	99	99	< 0,1

Bảng 53

Thử nghiệm đa liều với gapmer 3-10-3 cEt

Số hợp chất	% ức chế				IC_{50} (µM)
	62,5 nM	250 nM	1.000 nM	4.000 nM	
793406	64	83	91	94	< 0,1
903501	65	82	95	95	< 0,1
903543	65	80	92	95	< 0,1
903596	100	84	91	95	< 0,1
903639	37	35	62	61	0,6
903991	22	42	44	44	> 4,0
903997	25	54	77	85	0,2
904055	39	47	76	89	0,2
904509	51	45	52	43	0,1
904629	30	58	83	86	0,2

905005	32	48	63	63	0,4
905015	39	58	72	81	0,1
905019	34	63	78	86	0,1
905037	42	63	69	75	0,1
905111	3	44	36	70	1,2
905141	14	50	76	92	0,3
905269	38	58	84	92	0,1
905469	56	81	90	95	< 0,1
905685	54	76	95	95	< 0,1

Bảng 54

Thử nghiệm đa liều với gapmer 3-10-3 cEt

Số hợp chất	% ức chế				IC_{50} (µM)
	62,5 nM	250 nM	1.000 nM	4.000 nM	
793406	18	54	78	84	0,3
903545	51	68	75	86	< 0,1
903557	30	54	65	72	0,3
903558	55	69	70	83	< 0,1
903564	57	65	64	79	< 0,1
903572	40	60	82	90	0,1
903573	48	66	65	80	< 0,1
903574	29	44	58	56	0,8
903585	40	66	63	70	0,1
903587	37	43	58	81	0,3

903595	56	72	79	88	< 0,1
903597	51	60	69	66	< 0,1
903598	28	27	65	62	0,8
903599	31	58	64	79	0,2
903600	43	61	61	79	0,1
903606	57	73	84	91	< 0,1
903607	55	69	85	82	< 0,1
903639	17	0	23	39	> 4,0
905037	0	21	3	37	> 4,0

Trong thử nghiệm khác, các tế bào được cấy tại mật độ là 10.000 tế bào mỗi giếng và được hấp thụ tự do với các nồng độ khác nhau của oligonucleotit đối nghĩa, như được xác định trong các Bảng dưới đây. Sau khoảng thời gian xử lý bằng xấp xỉ 16 giờ, phân lập ARN từ các tế bào và đo hàm lượng APOL1 mARN bằng PCR thời gian thực định lượng. Bộ dò mồi người RTS35962 được sử dụng để đo các mức mARN. Điều chỉnh hàm lượng APOL1 mARN theo hàm lượng ARN tổng số, như đo được bằng RIBOGREEN®. Kết quả thể hiện dưới dạng phần trăm ức chế của APOL1, 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 APOL1 mARN được giảm đáng kể theo phương thức phụ thuộc liều trong tế bào được xử lý bằng oligonucleotit đối nghĩa.

Bảng 55

Thử nghiệm đa liều với gapmer 3-10-3 cEt

Số hợp chất	% ức chế						IC_{50} (μM)
	4,8 nM	19,5 nM	78,1 nM	312,5 nM	1.250 nM	5.000 nM	
793406	0	0	24	53	75	87	0,2
793444	0	0	4	21	31	53	0,9
903822	49	0	27	53	74	88	0,2
904082	1	14	57	87	91	90	0,1
904101	5	15	28	67	80	86	0,2
904226	11	22	71	94	98	99	0,1
904628	8	21	59	87	96	98	0,1
904763	13	17	46	85	95	98	0,1
905032	17	16	60	87	95	97	0,1

Bảng 56

Thử nghiệm đa liều với gapmer 3-10-3 cEt

Số hợp chất	% ức chế						IC_{50} (μM)
	4,8 nM	19,5 nM	78,1 nM	312,5 nM	1.250 nM	5.000 nM	
905139	0	0	48	82	91	96	0,2
905373	10	20	74	93	98	99	0,1
905469	11	0	38	73	88	96	0,2
905505	18	27	74	94	96	98	0,1
905521	13	2	35	75	88	95	0,2
905633	20	38	79	96	98	99	0,1
905634	14	22	60	90	96	98	0,1
905665	0	15	40	74	88	94	0,1
905758	31	0	30	61	85	89	0,2

Trong thử nghiệm khác, các tế bào được cấy tại mật độ là 11.000 tế bào mỗi giếng và được hấp thụ tự do với các nồng độ khác nhau của oligonucleotit đối nghĩa, như được xác định trong các Bảng dưới đây. Sau khoảng thời gian xử lý bằng xấp xỉ 16 giờ, phân lập ARN từ các tế bào và đo hàm lượng APOL1 mARN bằng PCR thời gian thực định lượng. Bộ dò mồi người RTS35962 được sử dụng để đo các mức mARN. Điều chỉnh hàm lượng APOL1 mARN theo hàm lượng ARN tổng số, như đo được bằng RIBOGREEN®. Kết quả thể hiện dưới dạng phần trăm ức chế của APOL1, 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 APOL1 mARN được giảm đáng kể theo phương thức phụ thuộc liều trong tế bào được xử lý bằng oligonucleotit đối nghĩa.

Bảng 57

Thử nghiệm đa liều với các gapmer deoxy, MOE, và cEt

Số hợp chất	Hóa học	% ức chế					IC_{50} (µM)
		8 nM	40 nM	200 nM	1000 nM	5000 nM	
969157	kek-d9-eekk	0	31	83	98	99	0,07
969162	kek-d9-eekk	20	70	98	99	99	0,02
969210	kk-d10-keke	12	64	96	98	99	0,03
969361	kk-d9-eeekk	13	52	94	98	99	0,04

969408	kk-d9-ekeke	10	53	91	98	99	0,04
969433	kk-d9-ekeke	8	58	92	96	96	0,03
969437	kk-d9-ekeke	14	47	91	97	98	0,04
969502	kk-d9-kdkdk	5	41	87	95	95	0,05
971997	kkk-d8-kdkdk	1	34	79	93	94	0,07
972002	kkk-d8-kdkdk	12	57	86	92	92	0,04
972116	kkk-d9-keke	14	53	90	96	96	0,04
972139	kkk-d9-kkke	20	59	94	99	99	0,03
972163	kkk-d9-kkke	20	65	94	96	96	0,02
972190	kkk-d9-kkke	19	38	84	97	99	0,05
972268	kkk-d10-kkk	15	42	81	91	93	0,05

Trong thử nghiệm khác, các tế bào được cấy tại mật độ là 10.000 tế bào mỗi giếng và được hấp thụ tự do với các nồng độ khác nhau của oligonucleotit đối nghĩa, như được xác định trong các Bảng dưới đây. Sau khoảng thời gian xử lý bằng xấp xỉ 16 giờ, phân lập ARN từ các tế bào và đo hàm lượng APOL1 mARN bằng PCR thời gian thực định lượng. Bộ dò mồi người RTS35962 được sử dụng để đo các mức mARN. Điều chỉnh hàm lượng APOL1 mARN theo hàm lượng ARN tổng số, như đo được bằng

RIBOGREEN®. Kết quả thể hiện dưới dạng phần trăm ức chế của APOL1, 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 APOL1 mARN được giảm đáng kể theo phương thức phụ thuộc liều trong tế bào được xử lý bằng oligonucleotit đối nghĩa.

Bảng 58

Thử nghiệm đa liều với các gapmer deoxy, MOE, và cEt

Số hợp chất	Hóa học	% ức chế				IC_{50} (µM)
		15,6 nM	62,5 nM	250 nM	1.000 nM	
905095	kkk-d10-kkk	39	87	98	99	< 0,01
905491	kkk-d10-kkk	37	66	88	94	0,03
905634	kkk-d10-kkk	31	55	86	94	0,04
969064	k-d10-kekek	22	50	80	91	0,1
969084	k-d10-kekek	26	56	78	92	0,1
969164	kek-d9-eekk	23	63	90	97	0,05
969194	kk-d10-keke	26	56	81	92	0,1

969204	kk-d10-keke	11	47	82	94	0,1
969214	kk-d10-keke	33	75	91	96	0,02
969314	kk-d9-eeekk	2	31	67	89	0,1
969354	kk-d9-eeekk	15	48	76	92	0,1
969404	kk-d9-ekeke	8	37	69	64	0,2
969474	kk-d9-kdkdk	15	44	76	93	0,1
971944	kk-d9-kekek	25	59	84	93	0,05
971984	kk-d9-kekek	21	38	69	89	0,1
972014	kkk-d8-kdkdk	18	54	81	93	0,1
972044	kkk-d8-kekek	30	57	84	94	0,04
972124	kkk-d9-keke	50	80	96	97	< 0,01
972144	kkk-d9-kkke	15	60	87	94	0,1

Bảng 59

Thử nghiệm đa liều với các gapmer deoxy, MOE, và cEt

Số hợp chất	Hóa học	% ức chế				IC_{50} (µM)
		15,6 nM	62,5 nM	250 nM	1.000 nM	
905095	kkk-d10-kkk	38	88	98	99	< 0,01
969155	kek-d9-eekk	13	42	69	87	0,1
969175	kk-d10-keke	6	35	67	85	0,1
969185	kk-d10-keke	10	59	87	96	0,1
969205	kk-d10-keke	18	46	74	90	0,1
969254	kk-d8-kekekk	5	12	44	80	0,3
969345	kk-d9-eeekk	8	38	84	96	0,1
969355	kk-d9-eeekk	21	60	86	94	0,1
969434	kk-d9-ekeke	6	23	59	80	0,2

969435	kk-d9-ekeke	23	62	89	97	0,05
969475	kk-d9-kdkdk	9	38	68	89	0,1
971925	kk-d9-kekek	44	77	92	96	< 0,01
971995	kkk-d8-kdkdk	23	61	84	93	0,1
972004	kkk-d8-kdkdk	24	59	82	86	0,1
972104	kkk-d9-keke	16	47	74	90	0,1
972146	kkk-d9-kkke	45	78	95	98	< 0,01
972165	kkk-d9-kkke	2	46	76	87	0,1
972174	kkk-d9-kkke	5	25	64	82	0,2
972194	kkk-d9-kkke	3	24	54	80	0,2

Bảng 60

Thử nghiệm đa liều với các gapmer deoxy, MOE, và cEt

Số hợp chất	Hóa học	% ức chế				IC_{50} (µM)
		15,6 nM	62,5 nM	250 nM	1.000 nM	
905095	kkk-d10-kkk	63	94	99	99	< 0,01
969056	k-d10-kekek	29	50	70	87	0,1
969076	k-d10-kekek	14	46	80	92	0,1
969086	k-d10-kekek	24	58	86	96	0,1
969156	kek-d9-eekk	0	37	76	90	0,1
969157	kek-d9-eekk	37	71	91	98	0,02
969186	kk-d10-keke	11	44	80	93	0,1
969206	kk-d10-keke	33	59	81	92	0,04
969226	kk-d8-eeeekk	0	30	61	87	0,2

969316	kk-d9-eeekk	10	49	79	93	0,1
969336	kk-d9-eeekk	20	35	65	85	0,1
969406	kk-d9-ekeke	25	53	79	91	0,1
972046	kkk-d8-kekek	26	46	68	88	0,1
972096	kkk-d9-keke	24	66	89	95	0,04
972116	kkk-d9-keke	35	72	90	95	0,03
972166	kkk-d9-kkke	17	48	72	88	0,1
972176	kkk-d9-kkke	21	56	85	93	0,1
972186	kkk-d9-kkke	36	70	92	96	0,02
972196	kkk-d9-kkke	33	73	90	92	0,03

Bảng 61

Thử nghiệm đa liều với các gapmer deoxy, MOE, và cEt

Số hợp chất	Hóa học	% ức chế				IC_{50} (µM)
		15,6 nM	62,5 nM	250 nM	1.000 nM	
904082	kkk-d10-kkk	38	62	87	93	0,03
905095	kkk-d10-kkk	63	93	98	99	< 0,01
969087	k-d10-kekek	0	52	79	91	0,1
969127	k-d9-kekeke	0	46	78	90	0,1
969187	kk-d10-keke	17	38	75	86	0,1
969207	kk-d10-keke	36	46	78	91	0,1
969217	kk-d10-keke	14	41	74	92	0,1
969337	kk-d9-eeekk	35	62	81	92	0,03
969347	kk-d9-eeekk	38	72	91	96	0,02

969377	kk-d9-eeekk	41	68	85	91	0,02
969437	kk-d9-ekeke	40	78	92	97	0,02
969457	kk-d9-ekeke	36	65	83	92	0,03
969467	kk-d9-ekeke	20	58	84	92	0,1
971967	kk-d9-kekek	20	41	75	90	0,1
971997	kkk-d8-kdkdk	40	66	85	93	0,02
972027	kkk-d8-kekek	17	61	80	89	0,1
972097	kkk-d9-keke	21	67	89	97	0,05
972147	kkk-d9-kkke	34	61	83	92	0,04
972197	kkk-d9-kkke	43	69	88	94	0,02

Bảng 62

Thử nghiệm đa liều với các gapmer deoxy, MOE, và cEt

Số hợp chất	Hóa học	% ức chế				IC_{50} (µM)
		15,6 nM	62,5 nM	250 nM	1.000 nM	
904619	kkk-d10-kkk	24	50	84	93	0,1
905095	kkk-d10-kkk	74	94	99	100	< 0,01
969158	kek-d9-eekk	31	40	70	89	0,1
969167	kek-d9-eekk	14	43	64	84	0,1
969178	kk-d10-keke	27	56	80	93	0,1
969198	kk-d10-keke	31	53	79	92	0,1
969318	kk-d9-eeekk	37	78	94	98	0,02
969358	kk-d9-eeekk	28	61	86	96	0,04
969368	kk-d9-eeekk	39	72	91	97	0,02

969388	kk-d9-eeekk	18	51	79	91	0,1
969407	kk-d9-ekeke	8	30	61	86	0,2
969408	kk-d9-ekeke	36	66	90	96	0,03
969428	kk-d9-ekeke	40	41	71	90	0,1
969448	kk-d9-ekeke	33	61	86	96	0,04
969458	kk-d9-ekeke	19	40	74	92	0,1
969477	kk-d9-kdkdk	16	34	72	85	0,1
969497	kk-d9-kdkdk	3	28	59	75	0,2
971987	kkk-d10-kkk	8	17	51	80	0,2
972178	kkk-d9-kkke	19	54	78	91	0,1

Bảng 63

Thử nghiệm đa liều với các gapmer deoxy, MOE, và cEt

Số hợp chất	Hóa học	% ức chế				IC_{50} (µM)
		15,6 nM	62,5 nM	250 nM	1.000 nM	
905095	kkk-d10-kkk	65	94	99	99	< 0,01
969159	kek-d9-eekk	21	46	84	96	0,1
969169	kek-d9-eekk	22	41	69	89	0,1
969208	kk-d10-keke	25	53	84	89	0,1
969219	kk-d10-keke	16	35	66	87	0,1
969289	kk-d8-kekekk	3	36	70	88	0,1
969328	kk-d9-eeekk	19	40	61	85	0,1
969338	kk-d9-eeekk	13	34	72	90	0,1
969359	kk-d9-eeekk	24	61	84	93	0,05

969389	kk-d9-eeekk	20	42	77	92	0,1
969398	kk-d9-ekeke	14	41	62	86	0,1
969449	kk-d9-ekeke	43	64	83	92	0,02
969469	kk-d9-kdkdk	25	63	83	94	0,05
969479	kk-d9-kdkdk	40	71	91	96	0,02
969498	kk-d9-kdkdk	10	40	71	87	0,1
969508	kk-d9-kdkdk	17	34	70	88	0,1
971969	kk-d9-kekek	28	63	86	92	0,04
972118	kkk-d9-keke	10	42	70	87	0,1
972139	kkk-d9-kkke	35	69	88	96	0,03

Bảng 64

Thử nghiệm đa liều với các gapmer deoxy, MOE, và cEt

Số hợp chất	Hóa học	% ức chế				IC_{50} (µM)
		15,6 nM	62,5 nM	250 nM	1.000 nM	
905095	kkk-d10-kkk	68	93	99	99	< 0,01
969160	kek-d9-eekk	39	73	92	96	0,02
969180	kk-d10-keke	7	38	74	92	0,10
969210	kk-d10-keke	59	89	97	99	< 0,01
969229	kk-d8-eeeekk	4	23	80	91	0,10
969340	kk-d9-eeekk	23	60	87	98	0,05
969350	kk-d9-eeekk	12	46	74	92	0,10
969380	kk-d9-eeekk	27	59	84	93	0,05

969409	kk-d9-ekeke	22	48	80	93	0,10
969419	kk-d9-ekeke	8	25	58	84	0,20
969429	kk-d9-ekeke	17	41	71	85	0,10
969430	kk-d9-ekeke	29	59	83	96	0,05
969440	kk-d9-ekeke	29	60	82	95	0,04
972069	kkk-d8-kekek	25	55	84	93	0,10
972119	kkk-d9-keke	15	41	73	83	0,10
972120	kkk-d9-keke	32	65	88	96	0,03
972129	kkk-d9-keke	9	42	75	85	0,10
972189	kkk-d9-kkke	32	63	84	91	0,04
972190	kkk-d9-kkke	38	71	93	98	0,02

Ví dụ 3: Khả năng dung nạp oligonucleotit cải biến hướng đích APOL1 người ở chuột nhắt BALB/c

Chuột BALB/c là mô hình chuột đa mục đích thường được sử dụng để thử nghiệm độ an toàn và hiệu quả. Các con chuột được điều trị bằng oligonucleotit đối

nghĩa được chọn từ các nghiên cứu được mô tả ở trên và được đánh giá về sự thay đổi ở hàm lượng của các chất chỉ thị hóa học trong huyết tương khác nhau.

Điều trị

Các nhóm gồm các con chuột đực 6 đến 7 tuần tuổi được tiêm dưới da một lần với 200 mg/kg oligonucleotit cải biến. Một nhóm chuột đực BALB/c được tiêm PBS. Chuột được cho chết êm ái 72-96 giờ sau liều đơn và huyết tương được thu cho phân tích tiếp theo.

Nghiên cứu 1

Để đánh giá tác dụng của oligonucleotit cải biến 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 (Beckman Coulter AU480, Brea, CA). Oligonucleotit cải biến mà gây ra sự thay đổi hàm lượng transaminaza ngoài khoảng giá trị mong đợi đối với oligonucleotit đối nghĩa được loại trừ ở các nghiên cứu tiếp theo. Các hợp chất ID 793406, 903807, 903822, 903853, 904016, 904063, 904082, 904084, 904101, 904212, 904223, 904224, 904226, 904424, 904426, 904443, 904444, 904619, 904627, 904628, 904763, 904766, 905031, 905032, 905036, 905095, 905121, 905123, 905139, 905141, 905143, 905146, 905147, 905269, 905373, 905408, 905418, 905469, 905471, 905491, 905496, 905505, 905510, 905511, 905521, 905581, 905582, 905633, 905634, 905636, 905654, 905655, 905665, 905684, 905688, 905690, 905697, 905700, 905758 và 905867 được coi là có khả năng dung nạp trong nghiên cứu này và được chọn cho đánh giá tiếp theo.

Nghiên cứu 2

Trong nghiên cứu thứ hai để đánh giá tác dụng của oligonucleotit cải biến 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 (Beckman Coulter AU480, Brea, CA). Oligonucleotit cải biến mà gây ra sự thay đổi hàm lượng transaminaza ngoài khoảng giá trị mong đợi đối với oligonucleotit đối nghĩa được loại trừ ở các nghiên cứu tiếp theo. Các hợp chất ID 969157, 969160, 969162, 969210, 969214, 969231, 969318, 969347,

969361, 969362, 969408, 969433, 969437, 969479, 969501, 969502, 971925, 971973, 971997, 972002, 972116, 972139, 972163, 972190, 972268, và 972288 được coi là có khả năng dung nạp trong nghiên cứu này và được chọn cho đánh giá tiếp theo.

Ví dụ 4: Hiệu quả ức chế đối nghĩa hAPOL1 ở mô hình chuột chuyển gen

Mô hình chuột nhắt chuyển gen được phát triển bằng cách sử dụng Fosmid ABC12-49114000M18, được cắt để tạo ra mảnh 31,6 Kb chứa chỉ gen APOL1 có 5 Kb ngược dòng và 12 Kb xuôi dòng của gen này. Mảnh gen này được chèn vào trong trứng từ chuột C57BL/6NTAc bằng cách tiêm tiền nhân để tạo ra hai dòng sáng lập. Dòng 1 được sử dụng cho các thí nghiệm được mô tả ở đây. Bản phiên mã APOL1 người phát hiện được một cách chiếm ưu thế ở gan, có protein hAPOL1 phát hiện được mạnh mẽ ở huyết tương của các con chuột này. Hiệu quả của oligonucleotit cải biến được đánh giá ở mô hình này.

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 con vật thích nghi trong ít nhất 7 ngày trong khu vực nghiên cứu trước khi bắt đầu thí nghiệm. Điều chế oligonucleotit đối nghĩa (ASO) trong nước muối đã được đệm (PBS) và tiệt trùng bằng cách lọc qua bộ lọc 0,2 micromet. Các oligonucleotit được hòa tan trong PBS để tiêm.

Nghiên cứu 1

Chuột chuyển gen hAPOL1 được chia thành các nhóm có 2-4 con chuột mỗi nhóm. Các nhóm được tiếp nhận các mũi tiêm dưới da của oligonucleotit được cải biến tại liều là 25 mg/kg ba lần một tuần trong một tuần, 3 liều tổng số. Một nhóm chuột được tiếp nhận các mũi tiêm dưới da của oligonucleotit đối chứng 549148 (GGCTACTACGCCGTCA, được chỉ định là SEQ ID NO: 1948; gapmer 3-10-3 cEt với không có đích đã biết) tại liều là 25 mg/kg ba lần một tuần trong một tuần, 3 liều tổng số. Mỗi nhóm chuột được tiếp nhận các mũi tiêm dưới da của PBS ba lần một tuần trong một tuần. Nhóm được tiêm bằng nước muối đóng vai trò làm nhóm đối chứng để so sánh với nhóm được điều trị bằng oligonucleotit.

Vào ngày thứ 7, các con vật được cho chết và ARN được tách chiết từ thận và gan cho phân tích PCR thời gian thực của sự biểu hiện hAPOL1 mARN. Kết quả thể hiện dưới dạng phần trăm thay đổi của mARN, tương quan với đối chứng PBS, chuẩn hóa với RIBOGREEN®. Hai thí nghiệm tách biệt được thực hiện với các điều kiện tương tự và được trình bày ở các bảng riêng rẽ. Như thể hiện trong bảng dưới đây, việc điều trị bằng oligonucleotit đối nghĩa dẫn đến làm giảm đáng kể mARN hAPO1 so với đối chứng PBS.

Bảng 65

Phần trăm ức chế APOL1 bởi các gapmer 3-10-3 cEt ở chuột chuyển gen so với đối chứng PBS

ID hợp chất	% Sự ức chế (gan)	% sự ức chế (thận)
549148	15	5
793406	83	29
903853	82	37
904016	64	21
904063	49	0
904082	93	46
904212	69	24

904223	66	10
904224	65	15
904226	89	28
904424	59	13
904426	43	27
904443	75	16
904444	65	26
904627	96	50
904628	77	43
905031	86	15
905032	92	38
905036	80	23
905141	90	1
905143	75	0

905146	76	20
905147	79	0
905269	54	8
905373	86	46
905408	78	10
905418	67	20
905471	87	32
905496	71	21
905505	95	16
905511	92	40
905521	86	31
905581	55	6
905582	51	0
905633	79	32

905636	22	0
905655	63	18
905688	81	3
905690	74	21
905697	81	7
905758	85	44
905867	83	31

Bảng 66

Phần trăm ức chế APOL1 bởi các gapmer 3-10-3 cEt ở chuột chuyển gen so với đối chứng PBS

ID hợp chất	% Sự ức chế (gan)	% sự ức chế (thận)
549148	10	7
793406	73	37

903807	51	32
903822	93	50
904084	87	43
904619	86	48
904763	88	56
904766	82	65
905095	92	69
904101	58	47
905121	93	66
905123	74	49
905139	87	51
905469	83	56
905491	95	69
905510	95	61

905634	60	46
905654	53	40
905665	85	47
905684	52	33
905700	79	45

Nghiên cứu 2

Chuột chuyển gen hAPOL1 được chia thành các nhóm có 4 con chuột mỗi nhóm. Các nhóm được tiếp nhận các mũi tiêm dưới da của oligonucleotit được cải biến tại liều là 25 mg/kg ba lần một tuần trong một tuần, 3 liều tổng số. Mỗi nhóm chuột được tiếp nhận các mũi tiêm dưới da của oligonucleotit đối chứng 549148 tại liều là 25 mg/kg ba lần một tuần trong một tuần, 3 liều tổng số. Mỗi nhóm chuột được tiếp nhận các mũi tiêm dưới da của PBS ba lần một tuần trong 1 tuần. Nhóm được tiêm bằng nước muối đóng vai trò làm nhóm đối chứng để so sánh với nhóm được điều trị bằng oligonucleotit.

Vào ngày thứ 7, các con vật được cho chết và ARN được tách chiết từ thận và gan cho phân tích PCR thời gian thực để đo sự biểu hiện hAPOL1 mARN. 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 dẫn đến làm giảm đáng kể mARN hAPO1 so với đối chứng PBS.

Bảng 67

Phần trăm ức chế APOL1 bởi các gapmer ở chuột chuyển gen so với đối chứng PBS

ID hợp chất	Hóa học	% Sự ức chế (gan)	% sự ức chế (thận)
549148	kkk-d10-kkk	2	0
793406	kkk-d10-kkk	88	32
969157	kek-d9-eekk	85	41
969160	kek-d9-eekk	78	41
969162	kek-d9-eekk	92	56
969210	kk-10-keke	88	35
969214	kk-d10-keke	89	45
969231	kk-d8-eeeekk	57	29
969318	kk-d9-eeekk	64	17
969347	kk-d9-eeekk	75	22

969361	kk-9-eeekk	61	38
969362	kk-d9-eeekk	74	21
969408	kk-d9-ekeke	84	40
969433	kk-d9-ekeke	84	37
969437	kk-d9-ekeke	94	44
969479	kk-d9-kdkdk	74	23
969501	kk-d9-kdkdk	80	30
969502	kk-9-kdkdk	83	43
971925	kk-d9-kekek	78	39
971973	kk-d9-kekek	82	26
971997	kkk-d8-kdkdk	76	36
972002	kkk-d8-kdkdk	81	54
972116	kkk-d9-keke	80	46
972139	kkk-d9-kkke	88	56

972163	kkk-d9-kkke	91	52
972190	kkk-d9-kkke	90	46
972268	kkk-d10-kkk	50	46
972288	kkk-d10-kkk	64	28

Nghiên cứu 3: Hiệu quả của sự ức chế đối nghĩa APOL1 trên chuột nhắt bị chứng protein niệu

Chuột chuyển gen hAPOL1 được chia thành các nhóm có 3-4 con chuột mỗi nhóm. Các nhóm được tiếp nhận các mũi tiêm dưới da của oligonucleotit được cải biến 972190 tại liều là 50 mg/kg một lần một tuần trong 4 tuần. Mỗi nhóm chuột được tiếp nhận các mũi tiêm dưới da của oligonucleotit đối chứng 549148 tại liều là 50 mg/kg một lần một tuần trong 4 tuần. Một nhóm chuột tiếp nhận các mũi tiêm dưới da của PBS một lần mỗi tuần trong 4 tuần. Liều đơn của IFNγ được sử dụng ở 1,125 x 10^7 U/kg một ngày sau liều oligonucleotit cuối cùng để cảm ứng chứng protein niệu ở chuột. Nhóm được tiêm bằng nước muối đóng vai trò làm nhóm đối chứng để so sánh với nhóm được điều trị bằng oligonucleotit.

Nước tiểu được thu gom và các con vật được cho chết 48 giờ sau khi sử dụng IFNγ. ARN được tách chiết từ thận và gan cho phân tích PCR thời gian thực để đo sự biểu hiện hAPOL1 mARN. 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 dẫn đến làm giảm đáng kể mARN hAPO1 so với đối chứng PBS. Như cũng được trình bày trong các bảng dưới đây, điều trị bằng 972190 dẫn đến làm giảm đáng kể các hàm lượng albumin nước tiểu và ALT huyết tương so với các con vật đối chứng được dùng liều IFNγ. Các kết quả chỉ ra rằng điều trị bằng oligonucleotit cải biến hướng đích APOL1 bảo vệ chuột chuyển gen

APOL1 không bị chứng protein niệu và làm giảm sự tăng ở hàm lượng ALT huyết tương.

Bảng 68

Phần trăm biểu hiện APOL1 bởi gapmer ở chuột chuyển gen so với đối chứng PBS

Điều trị	Điều trị IFNγ	Thận	Gan
PBS	Có	179	120
549148	Không	76	133
	Có	140	142
972190	Không	41	7
	Có	47	3

Bảng 68

Tác dụng ức chế APOL1 bởi các gapmer ở chuột chuyển gen so với đối chứng

Điều trị	Điều trị IFNγ	Albumin nước tiểu (µg/mg creatinin)	ALT huyết tương (IU/L)
PBS	Không	41	163
	Có	727	211
549148	Không	77	207
	Có	980	225
972190	Không	56	63
	Có	50	61

Ví dụ 5: Khả năng dung nạp oligonucleotit cải biến hướng đích đến hAPOL1 ở chuột nhắt CD1.

Chuột nhắt CD1® (Charles River, MA) là mô hình chuột đa mục đích, thường được dùng để thử nghiệm độ an toàn và tính hiệu quả. Các con chuột được điều trị bằng oligonucleotit gapmer 3-10-3 cEt được chọn từ các nghiên cứu được mô tả ở trên và được đánh giá về sự thay đổi ở hàm lượng của các chất chỉ thị hóa học trong huyết tương khác nhau.

Điều trị

Các nhóm chuột đực CD1 7-8 tuần tuổi được tiêm dưới da hai lần một tuần trong sáu tuần bằng 25 mg/kg oligonucleotit ISIS (liều 50 mg/kg/tuần). Một nhóm các con chuột đực CD1 được tiêm dưới da hai lần một tuần trong 6 tuần bằng PBS. Giết chết êm ái các con chuột 48 giờ sau liều cuối cùng, và thu lấy cơ quan và huyết tương để phân tích thêm. Hai nghiên cứu tách biệt được thực hiện với các điều kiện tương tự và được trình bày ở các bảng riêng rẽ đối với mỗi điểm cuối.

Nghiên cứu 1

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, albumin, bilirubin, creatinin, và BUN bằng cách sử dụng máy phân tích hóa học lâm sàng tự động (Beckman Coulter AU480, Brea, CA). 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 68

Chất đánh dấu hóa học trong huyết tương trong huyết tương chuột CD1 vào tuần 6

ID hợp chất	ALT (IU/L)	AST (IU/L)	Albumin (g/dL)	BUN (mg/dL)	Creatinin (mg/dl)	T.Bil (mg/dL)
PBS	26	43	2,7	21,3	0,05	0,3
793406	42	75	2,6	21,7	0,04	0,3
903853	413	470	2,5	22,8	0,06	0,3

904082	33	54	2,6	21,4	0,07	0,2
904226	40	74	2,4	21,1	0,05	0,2
904627	1122	1245	2,4	19,6	0,06	0,2
904628	41	75	2,5	22,5	0,02	0,2
905032	106	84	2,5	23,6	0,04	0,2
905373	81	88	2,4	22,4	0,05	0,1
905505	62	88	2,2	21,1	0,05	0,1
905511	303	159	2,2	20,3	0,05	0,1
905521	120	117	2,5	22,0	0,06	0,1
905633	31	40	2,5	23,1	0,06	0,1
905758	68	92	2,3	19,0	0,04	0,1
905867	168	199	2,3	24,0	0,03	0,1

Thử nghiệm huyết học

Máu thu được từ tất cả các nhóm chuột được gửi đến IDEXX BioResearch để đo và phân tích hematocrit (HCT), cũng như đo các tế bào máu khác nhau, như WBC, RBC, lympho bào, bạch cầu đơn nhân, và tiểu cầu. 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 69

Các chỉ thị huyết học ở chuột CD1

ID hợp chất	HCT (%)	LYM (10^3/μL)	MON (10^3/μL)	PLT (10^3/μL)	RBC (10^6/μL)	WBC (10^3/μL)
PBS	43	4,4	0,2	1225	9,3	5,5
793406	44	5,7	0,4	892	9,6	7,5
903853	44	5,9	0,4	673	9,1	7,4
904082	41	5,4	0,3	1009	9,0	6,5
904226	41	4,3	0,3	624	9,2	5,2
904627	44	3,8	0,5	764	9,3	6,1
904628	42	2,7	0,1	765	9,2	4,0

905032	38	2,3	0,2	861	8,1	3,1
905373	42	4,7	0,4	922	8,8	6,1
905505	39	4,4	0,3	1252	8,3	6,1
905511	44	7,0	0,7	858	9,2	9,9
905521	42	3,1	0,3	734	8,8	4,1
905633	44	3,6	0,3	853	9,4	4,6
905758	40	3,2	0,3	628	8,5	4,0
905867	40	5,0	0,5	833	8,6	7,3

Nghiên cứu 2

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 70

Chất đánh dấu hóa học trong huyết tương trong huyết tương chuột CD1 vào tuần 6

ID hợp chất	ALT (IU/L)	AST (IU/L)	Albumin (g/dL)	BUN (mg/dL)	Creatinin (mg/dl)	T.Bil (mg/dL)
PBS	248	213	2,7	21,3	0,11	0,19
793444	51	73	2,4	23,4	0,11	0,14
903822	68	171	2,6	23,8	0,13	0,15
904101	39	62	2,5	19,5	0,10	0,15
904619	590	466	2,1	17,2	0,06	0,14
904763	90	87	2,5	24,0	0,08	0,16
904766	297	262	2,3	19,3	0,07	0,16
905095	246	294	2,2	18,5	0,07	0,19
905139	92	95	2,4	18,3	0,09	0,16
905469	60	72	2,5	19,1	0,10	0,17

905491	972	989	1,9	22,4	0,06	0,20
905634	42	71	2,3	17,1	0,08	0,13
905665	182	118	2,1	20,8	0,07	0,13

Thử nghiệm huyết học

Máu thu được từ tất cả các nhóm chuột được gửi đến IDEXX BioResearch để đo và phân tích hematocrit (HCT), cũng như đo các tế bào máu khác nhau, như WBC, RBC, lympho bào, bạch cầu đơn nhân, và tiểu cầu. 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 71

Các chỉ thị huyết học ở chuột CD1

ID hợp chất	HCT (%)	LYM (10^3/μL)	MON (10^3/μL)	PLT (10^3/μL)	RBC (10^6/μL)	WBC (10^3/μL)
PBS	50	2,8	0,3	824	10,7	6,2
793444	46	3,0	0,2	831	10,5	4,0
903822	44	4,0	0,2	525	10,1	5,4

904101	47	7,7	0,9	733	10,3	10,9
904619	42	21,0	1,2	686	9,5	26,5
904763	49	3,5	0,2	950	11,2	4,3
904766	51	7,9	0,9	603	11,5	10,3
905095	46	8,2	0,7	645	10,2	11,2
905139	49	4,2	0,4	997	10,7	6,2
905469	52	4,2	0,2	614	11,8	5,4
905491	43	7,8	2,4	495	9,6	23,1
905634	43	3,2	0,3	716	9,6	4,2
905665	41	4,7	0,3	686	8,6	6,6

Nghiên cứu 3

Khối lượng cơ thể và khối lượng cơ quan

Để đánh giá hiệu quả của các oligonucleotit ISIS đối với sức khỏe, khối lượng cơ thể và cơ quan được đo tại cuối nghiên cứu. Kết quả được thể hiện trong Bảng dưới đây. Oligonucleotit ISIS mà gây ra sự thay đổi ở hàm lượng của bất kỳ khối lượng nào ngoài

khoảng giá trị mong đợi đối với oligonucleotit đối nghĩa được loại trừ trong các nghiên cứu tiếp theo.

Bảng 72

Khối lượng cơ thể và cơ quan của huyết tương chuột nhắt CD1 tại tuần 6

	Gan	Thận	Lách	Khối lượng cơ thể
PBS	2,1	0,6	0,1	41,6
969157	2,4	0,6	0,2	39,0
969160	2,2	0,5	0,2	36,7
969162	2,2	0,6	0,2	40,8
969210	2,2	0,6	0,2	41,0
969214	2,1	0,6	0,2	41,0
969361	2,2	0,5	0,2	40,3
969408	2,4	0,6	0,2	42,4
969433	2,6	0,6	0,2	43,3

969437	2,5	0,6	0,2	41,3
969502	2,4	0,6	0,2	37,9
971925	2,5	0,7	0,2	41,5
971997	2,2	0,5	0,1	40,1
972002	2,7	0,5	0,2	40,4
972116	2,1	0,5	0,2	38,8
972139	2,4	0,5	0,2	40,3
972163	2,1	0,5	0,2	41,1
972190	2,3	0,6	0,1	41,0
972268	3,1	0,6	0,3	46,0

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, albumin, bilirubin, creatinin, và BUN bằng cách sử dụng máy phân tích hóa học lâm sàng tự động (Beckman Coulter AU480, Brea, CA). 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 73

Chất đánh dấu hóa học trong huyết tương trong huyết tương chuột CD1 vào tuần 6

	ALT (IU/L)	AST (IU/L)	Albumin (g/dL)	BUN (mg/dL)	Creatinin (mg/dl)	T.Bil (mg/dL)
PBS	31	77	3,1	26,4	0,2	0,2
969157	818	1083	2,9	23,2	0,2	0,3
969160	482	715	2,8	22,4	0,2	0,2
969162	68	141	2,6	21,5	0,1	0,2
969210	87	166	2,6	25,5	0,2	0,2
969214	456	502	2,6	23,9	0,1	0,2
969361	70	147	2,8	23,0	0,1	0,2
969408	76	138	2,6	23,3	0,1	0,1
969433	84	136	2,6	20,0	0,1	0,2

969437	240	281	2,4	21,5	0,1	0,1
969502	184	217	2,7	23,1	0,1	0,1
971925	114	168	2,8	23,6	0,1	0,2
971997	52	101	2,9	22,1	0,1	0,1
972002	147	192	2,5	21,2	0,1	0,1
972116	75	107	3,0	21,1	0,1	0,1
972139	61	115	2,7	22,2	0,1	0,1
972163	86	124	3,0	20,4	0,1	0,2
972190	70	93	2,8	20,5	0,1	0,2
972268	41	79	2,6	19,1	0,1	0,1

Thử nghiệm huyết học

Máu thu được từ tất cả các nhóm chuột được gửi đến IDEXX BioResearch để đo và phân tích hematocrit (HCT), cũng như đo các tế bào máu khác nhau, như WBC, RBC, lympho bào, bạch cầu đơn nhân, và tiểu cầu. 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 74

Các chỉ thị huyết học ở chuột CD1

	Bạch cầu đa nhân (%)	WBC (K/μL)	RBC (M/μL)	Lympho bào (%)	HCT (%)	Số lượng tiểu cầu (K/μL)	Lympho bào (/μL)	Bạch cầu đơn nhân (/μL)
PBS	16	4	10	54	47	1152	2185	144
969157	23	6	10	65	48	1338	4078	543
969160	20	13	10	69	46	974	7953	1425
696162	16	8	10	74	46	1002	6067	641
969210	20	7	10	70	48	920	5322	524
969214	17	5	10	69	44	1076	3781	687
969361	16	9	9	75	43	931	6617	599
969408	35	7	9	58	42	1069	4416	506

969433	25	6	10	70	46	1054	3900	182
969437	23	7	11	69	47	1316	4780	526
969502	14	8	10	75	44	1075	5845	651
971925	18	5	10	74	44	961	3529	312
971997	18	4	9	73	43	1216	2646	239
972002	27	7	9	67	41	1069	4781	286
972116	23	6	10	69	44	1141	4415	336
972139	19	5	9	77	37	877	3947	224
972163	10	6	10	81	43	925	5197	437
972190	15	7	10	77	47	1453	5281	400
972268	39	7	10	54	46	1468	3891	406

Ví dụ 6: Khả năng dung nạp oligonucleotit cải biến hướng đích đến hAPOL1 ở chuột cống Sprague-Dawley

Chuột cống Sprague-Dawley là mô hình đa mục đích dùng để đánh giá độ an toàn và tính hiệu quả. Các con chuột cống được điều trị bằng oligonucleotit gapmer 3-10-3

cEt 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 chỉ thị 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 50 mg/kg oligonucleotit ISIS. Bốn mươi tám giờ sau liều cuối cùng, giết chết êm ái các con chuột cống và thu lấy cơ quan và huyết tương để phân tích thêm. Hai nghiên cứu riêng rẽ được thực hiện với các điều kiện tương tự.

Nghiên cứu 1

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. Oligonucleotit ISIS mà gây ra sự thay đổi ở hàm lượng của bất kỳ chỉ thị của chức năng gan ngoài khoảng giá trị mong đợi đối với oligonucleotit đối nghĩa được loại trừ trong các nghiên cứu tiếp theo.

Bảng 75

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

ID hợp chất	ALT (IU/L)	AST (IU/L)
PBS	45	66
793406	31	56
904082	67	114
904226	125	251
904628	42	87
905032	195	293
905373	54	90
905505	66	94
905521	41	67
905633	83	114
905758	85	144

Chức năng thận

Để đánh giá tác dụng của oligonucleotit ISIS đối với chức năng gan, các mức huyết tương của nitơ ure máu (BUN) và creatinin được đo 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.

Bảng 76

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

ID hợp chất	Albumin (g/dL)	BUN (mg/dL)	Creatinin (mg/dl)	T.Bil (mg/dL)
PBS	3,7	16,0	0,3	0,2
793406	2,9	23,1	0,4	0,2
904082	4,0	27,0	0,4	0,2
904226	2,8	26,6	0,4	0,2
904628	3,2	18,9	0,4	0,1
905032	3,5	21,0	0,5	0,2

905373	3,1	19,9	0,4	0,1
905505	3,4	18,2	0,4	0,2
905521	1,9	78,0	1,1	0,1
905633	3,3	20,6	0,4	0,1
905758	3,1	37,5	0,4	0,2

Thử nghiệm huyết học

Máu thu được từ tất cả các nhóm chuột cống được gửi đến Antech Diagnostics để đo và phân tích hematocrit (HCT), cũng như đo các tế bào máu khác nhau, như WBC, RBC, và hàm lượng hemoglobin tổng số. 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 77

Chất chỉ thị huyết học ở chuột cống Sprague-Dawley

ID hợp chất	HCT (%)	LYM (10^3/μL)	MON (10^3/μL)	EOS (10^3/μL)	BAS ($10^{3/L}$)	NEU ($10^{3/L}$)	RET (10^3/L)
PBS	51	9	0,5	88	15	1,2	263
793406	47	14	2,1	101	53	3,3	156

904226	33	11	1,4	0	54	0,6	99
904628	42	21	3,0	18	167	1,3	176
905032	48	19	1,7	54	56	1,2	112
905373	43	19	1,4	18	49	0,9	216
905505	46	13	1,3	15	58	0,6	119
905521	44	11	1,3	17	24	2,5	37
905633	47	8	0,8	55	17	0,8	149
905758	50	24	3,7	37	74	2,1	128

Bảng 78

Chất chỉ thị huyết học ở chuột cống Sprague-Dawley

ID hợp chất	MCH (pg)	MCHC (g/dL)	MCV (fL)	PLT (10^3/µL)	HGB	RBC (10^6/µL)	WBC (10^3/µL)
PBS	19	32	59	747	16	9	11
793406	18	33	55	625	15	9	20

904226	18	33	55	145	11	6	13
904628	18	32	55	220	13	8	26
905032	18	33	54	684	16	9	22
905373	17	32	55	619	14	8	21
905505	18	33	55	590	15	9	15
905521	17	34	52	799	15	9	15
905633	19	34	54	658	16	9	10
905758	18	33	53	559	17	10	30

Khối lượng cơ quan

Khối lượng gan, lách và thận được đo tại cuối nghiên cứu, và được trình bày trong Bảng dưới đây. Oligonucleotit ISIS mà gây ra sự thay đổi khối lượng cơ quan nào ngoài khoảng giá trị mong đợi đối với oligonucleotit đối nghĩa được loại trừ trong các nghiên cứu tiếp theo.

Bảng 79

Khối lượng cơ quan (g)

ID hợp chất	Gan (g)	Thận (g)	Lách (g)
PBS	14,8	2,7	0,8
793406	13,5	2,5	1,0
904082	13,8	3,6	1,7
904226	13,4	3,2	2,2
904628	15,6	2,7	3,2
905032	10,6	2,6	1,2
905373	14,7	2,4	1,9
905505	14,0	2,6	1,5
905521	11,7	3,4	0,8
905633	13,3	2,3	1,2
905758	12,9	2,7	2,1

Nghiên cứu 2

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. Oligonucleotit ISIS mà gây ra sự thay đổi ở hàm lượng của bất kỳ chỉ thị của chức năng gan ngoài khoảng giá trị mong đợi đối với oligonucleotit đối nghĩa được loại trừ trong các nghiên cứu tiếp theo.

Bảng 80

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

ID hợp chất	ALT (IU/L)	AST (IU/L)
PBS	44	65
793444	59	89
903822	46	148
904101	55	89
904763	66	96

905139	212	447
905469	41	78
905634	135	112
905665	82	105

Chức năng thận

Để đánh giá tác dụng của oligonucleotit ISIS đối với chức năng gan, các mức huyết tương của nitơ ure máu (BUN) và creatinin được đo 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.

Bảng 81

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

ID hợp chất	Albumin (g/dL)	BUN (mg/dL)	Creatinin (mg/dl)	T.Bil (mg/dL)
PBS	3,5	17,5	0,3	0,2
793444	3,3	18,7	0,3	0,2

903822	3,0	16,7	0,3	0,3
904101	3,5	21,4	0,4	0,2
904763	3,4	19,1	0,4	0,2
905139	4,0	21,0	0,4	2,5
905469	3,4	16,7	0,3	0,1
905634	3,5	19,3	0,4	0,2
905665	2,9	20,0	0,4	0,2

Thử nghiệm huyết học

Máu thu được từ tất cả các nhóm chuột cống được gửi đến Antech Diagnostics để đo và phân tích hematocrit (HCT), cũng như đo các tế bào máu khác nhau, như WBC, RBC, và hàm lượng hemoglobin tổng số. 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. N.d. chỉ ra các thông số không được đo cho oligonucleotit cụ thể đó.

Bảng 82

Chất chỉ thị huyết học ở chuột cống Sprague-Dawley

ID hợp chất	WBC (K/μL)	RBC (M/μL)	Lympho bào (/μL)	HCT (%)	Bạch cầu đơn nhân (/μL)	Số lượng tiểu cầu (K/μL)
PBS	11	8,4	7781	53	30	687
793444	16	9,5	n.d.	55	n.d.	559
903822	13	6,5	12446	40	462	670
904101	13	8,7	11510	51	35	680
904763	10	8,3	8612	49	n.d.	785
905139	20	7,9	14922	46	274	769
905469	12	7,8	n.d.	49	n.d.	592

905634	12	8,6	10853	51	0	668
905665	13	9,1	6794	56	79	814

Khối lượng cơ quan

Khối lượng gan, lách và thận được đo tại cuối nghiên cứu, và được trình bày trong Bảng dưới đây. Oligonucleotit ISIS mà gây ra sự thay đổi khối lượng cơ quan nào ngoài khoảng giá trị mong đợi đối với oligonucleotit đối nghĩa được loại trừ trong các nghiên cứu tiếp theo.

Bảng 83

Khối lượng cơ quan (g)

ID hợp chất	Gan (g)	Thận (g)	Lách (g)
PBS	18,7	3,0	0,9
793444	13,4	2,7	1,0
903822	16,0	3,2	2,9
904101	16,6	2,9	1,4

904763	18,0	2,6	1,2
905139	16,9	3,4	1,9
905469	18,4	2,9	1,9
905634	20,3	2,8	1,4
905665	16,5	3,0	1,4

Nghiên cứu 3

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. Oligonucleotit ISIS mà gây ra sự thay đổi ở hàm lượng của bất kỳ chỉ thị của chức năng gan ngoài khoảng giá trị mong đợi đối với oligonucleotit đối nghĩa được loại trừ trong các nghiên cứu tiếp theo.

Bảng 84

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

	ALT (IU/L)	AST (IU/L)	Bilirubin (mg/dL)
PBS	34	58	0,2

969162	41	119	0,2
972139	35	94	0,2
972002	41	83	0,2
972163	37	81	0,2
972116	31	59	0,1
972190	62	93	0,1
972268	336	286	0,8
969408	104	132	0,2
969361	240	386	0,4
969433	31	99	0,1
971997	50	84	0,2
969210	32	87	0,2

Chức năng thận

Để đánh giá tác dụng của oligonucleotit ISIS đối với chức năng gan, các mức huyết tương của nitơ ure máu (BUN) và creatinin được đo 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.

Bảng 85

Các mức huyết tương của các chỉ thị thận ở chuột cống Sprague-Dawley

	BUN (mg/dL)	Creatinin (mg/dl)	Albumin (g/dL)
PBS	17	0,2	3,3
969162	21	0,3	2,8
972139	67	0,8	2,8
972002	23	0,3	2,7
972163	19	0,3	2,9
972116	19	0,3	2,9
972190	19	0,3	3,0

972268	16	0,3	3,0
969408	19	0,3	3,2
969361	24	0,4	2,8
969433	21	0,3	2,7
971997	21	0,3	2,9
969210	19	0,3	3,1

Bảng 86

Các mức nước tiểu đối với các chỉ thị thận ở chuột cống Sprague-Dawley

	Creatinin (mg/dl)	Protein (mg/dL)	Tỉ lệ Protein/Creatinin
PBS	121	113	1,0
969162	101	452	4,2
972139	61	283	4,0
972002	110	895	7,4

972163	96	394	4,0
972116	105	405	3,8
972190	109	261	2,4
972268	52	214	4,1
969408	51	147	3,0
969361	48	255	5,2
969433	51	224	4,3
971997	67	268	4,3
969210	86	338	3,9

Thử nghiệm huyết học

Máu thu được từ tất cả các nhóm chuột cống được gửi đến Antech Diagnostics để đo và phân tích hematocrit (HCT), cũng như đo các tế bào máu khác nhau, như WBC, RBC, và hàm lượng hemoglobin tổng số. 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. N.d. chỉ ra các thông số không được đo cho oligonucleotit cụ thể đó.

Bảng 87

Chất chỉ thị huyết học ở chuột cống Sprague-Dawley

ID hợp chất	WBC (K/μL)	RBC (M/μL)	Lympho bào (/μL)	HCT (%)	Bạch cầu đơn nhân (/μL)	Số lượng tiểu cầu (K/μL)
PBS	8	9	7035	51	252	725
969162	23	6	20273	36	2219	144
972139	20	6	16184	34	2500	427
972002	18	7	13972	43	1946	547
972163	25	8	22377	43	2302	556
972116	26	7	22581	42	1973	325
972190	9	8	8171	48	791	703

972268	20	8	16780	48	2237	737
969408	15	8	11733	46	1840	685
969361	32	7	25970	43	4802	230
969433	22	5	17649	31	2434	112
971997	24	7	20272	38	2077	458
969210	34	6	27724	37	3880	294

Khối lượng cơ quan

Khối lượng gan, lách và thận, cũng như khối lượng cơ thể, được đo tại cuối nghiên cứu, và được trình bày trong Bảng dưới đây. Oligonucleotit ISIS mà gây ra sự thay đổi khối lượng nào ngoài khoảng giá trị mong đợi đối với oligonucleotit đối nghĩa được loại trừ trong các nghiên cứu tiếp theo.

Bảng 88

Khối lượng (g)

	Gan	Thận	Lách	BW
PBS	17	3,1	0,8	412
969162	17	3,3	3,3	358
972139	16	4,5	2,8	322
972002	24	3,8	2,5	365
972163	16	3,1	2,2	351
972116	17	3,5	2,8	357
972190	16	3,0	1,4	342
972268	17	2,9	1,4	355
969408	15	2,6	1,4	359
969361	17	2,6	2,9	344
969433	20	4,0	4,1	365
971997	16	2,6	2,3	355
969210	16	3,5	2,7	378

Ví dụ 7: Tác dụng ức chế hAPOL1 phụ thuộc liều trong mô hình chuột nhắt chuyển gen

Chuột nhắt chuyển gen hAPOL1, được mô tả trên đây, được duy trì trong chu kỳ 12 giờ sáng/tối và được cho ăn *tùy thích* thức ăn cho chuột Purina thông thường. Để cho các con vật thích nghi trong ít nhất 7 ngày trong khu vực nghiên cứu trước khi bắt đầu thí nghiệm. Điều chế oligonucleotit đối nghĩa (ASO) trong nước muối đã được đệm (PBS) và tiệt trùng bằng cách lọc qua bộ lọc 0,2 micromet. Pha loãng oligonucleotit trong PBS 0,9% để tiêm.

Nghiên cứu 1

Chuột chuyển gen hAPOL1 được chia thành các nhóm có 4 con chuột mỗi nhóm. Các nhóm được tiếp nhận các mũi tiêm dưới da của các gapmer 3-10-3 cEt ở liều 5, 15, hoặc 50 mg/kg một lần một tuần trong bốn tuần, 4 liều tổng số, như được chỉ ra trong các bảng dưới đây. Một nhóm chuột tiếp nhận các mũi tiêm dưới da của PBS một lần mỗi tuần trong 4 tuần. Nhóm được tiêm bằng nước muối đóng vai trò làm nhóm đối chứng để so sánh với nhóm được điều trị bằng oligonucleotit.

Phân tích ARN

Chuột được cho chết 48 giờ sau khi dùng liều cuối cùng và ARN được tách chiết từ thận và gan cho phân tích PCR thời gian thực để đo sự biểu hiện mARN của hAPOL1. Kết quả thể hiện dưới dạng phần trăm thay đổi của mARN, tương quan với đối chứng PBS, chuẩn hóa với RIBOGREEN®. Hai thí nghiệm tách biệt được thực hiện với các điều kiện tương tự và được trình bày ở các bảng riêng rẽ. Như thể hiện trong bảng dưới đây, việc điều trị bằng oligonucleotit đối nghĩa dẫn đến làm giảm đáng kể mARN hAPO1 so với đối chứng PBS.

Bảng 89

Phần trăm ức chế hAPOL1 mARN ở thận của chuột nhắt chuyển gen so với đối chứng PBS (thí nghiệm 1)

Liều hàng tuần	5 mg/kg	15 mg/kg	50 mg/kg	ED_{50} (mg/kg/tuần)
ID hợp chất	% Ức chế hAPOL1			
793406	0	20	35	>50
793444	6	17	38	>50
903822	1	21	32	>50
904101	0	0	17	>50
904763	7	20	49	>50
905139	0	21	35	>50
905469	11	25	50	>50
905634	0	0	39	>50
905665	0	23	39	>50

Bảng 90

Phần trăm ức chế hAPOL1 mARN ở gan của chuột nhắt chuyển gen so với đối chứng PBS (thí nghiệm 2)

Liều hàng tuần	5 mg/kg	15 mg/kg	50 mg/kg	ED_{50} (mg/kg/tuần)
ID hợp chất	% Ức chế hAPOL			
793406	6	68	92	11,8
793444	9	29	73	26,5
903822	24	78	95	8,5
904101	0	19	70	32,8
904763	36	83	92	6,8
905139	39	73	93	7,0
905469	39	75	96	9,3
905634	13	72	93	9,3
905665	2	71	92	10,5

Nghiên cứu 2

Chuột chuyển gen hAPOL1 được chia thành các nhóm có 4 con chuột mỗi nhóm. Các nhóm được tiếp nhận các mũi tiêm dưới da của các gapmer 3-10-3 cEt ở liều 5, 15, hoặc 50 mg/kg một lần một tuần trong bốn tuần, 4 liều tổng số, như được chỉ ra trong các bảng dưới đây. Một nhóm chuột tiếp nhận các mũi tiêm dưới da của PBS một lần mỗi tuần trong 4 tuần. Nhóm được tiêm bằng nước muối đóng vai trò làm nhóm đối chứng để so sánh với nhóm được điều trị bằng oligonucleotit.

Phân tích ARN

Chuột được cho chết 48 giờ sau khi dùng liều cuối cùng và ARN được tách chiết từ thận và gan cho phân tích PCR thời gian thực để đo sự biểu hiện mARN của hAPOL1. Kết quả thể hiện dưới dạng phần trăm thay đổi của mARN, tương quan với đối chứng PBS, chuẩn hóa với RIBOGREEN®. Hai thí nghiệm tách biệt được thực hiện với các điều kiện tương tự và được trình bày ở các bảng riêng rẽ. Như thể hiện trong bảng dưới đây, việc điều trị bằng oligonucleotit đối nghĩa dẫn đến làm giảm đáng kể mARN hAPO1 so với đối chứng PBS.

Bảng 91

Phần trăm ức chế hAPOL1 mARN ở thận của chuột nhắt chuyển gen so với đối chứng PBS (thí nghiệm 1)

Liều hàng tuần	5 mg/kg	15 mg/kg	50 mg/kg	ED50 (mg/kg/tuần)
ID hợp chất	% Ức chế hAPOL1			
793406	22	42	51	40,6

904082	33	50	61	18,1
904226	17	36	59	31,7
904628	33	41	50	>50
905032	22	15	45	>50
905373	26	50	35	>50
905505	22	52	57	23,6
905521	25	46	53	21,4
905633	18	16	48	>50
905758	27	27	49	>50

Bảng 92

Phần trăm ức chế hAPOL1 mARN ở gan của chuột nhắt chuyển gen so với đối chứng PBS (thí nghiệm 2)

Liều hàng tuần	5 mg/kg	15 mg/kg	50 mg/kg	ED_{50} (mg/kg/tuần)
ID hợp chất	% Ức chế hAPOL1			
793406	19	60	94	11,7
904082	54	81	94	4,4
904226	32	73	96	8,0
904628	57	70	91	3,7
905032	65	92	96	3,3
905373	39	84	35	>50
905505	28	83	92	7,6
905521	0	68	95	12,3
905633	0	18	79	21,9
905758	0	60	81	11,8

Nghiên cứu 3

Chuột chuyển gen hAPOL1 được chia thành các nhóm có 4 con chuột mỗi nhóm. Các nhóm tiếp nhận các mũi tiêm dưới da của oligonucleotit được cải biến tại liều là 1,5, 5, 15, hoặc 50 mg/kg một lần một tuần trong bốn tuần, 4 liều tổng số, như được chỉ ra trong các bảng dưới đây. Một nhóm chuột tiếp nhận các mũi tiêm dưới da của PBS một lần mỗi tuần trong 4 tuần. Nhóm được tiêm bằng nước muối đóng vai trò làm nhóm đối chứng để so sánh với nhóm được điều trị bằng oligonucleotit.

Phân tích ARN

Chuột được cho chết 48 giờ sau khi dùng liều cuối cùng và ARN được tách chiết từ thận và gan cho phân tích PCR thời gian thực để đo sự biểu hiện mARN của hAPOL1. 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 dẫn đến làm giảm đáng kể mARN hAPO1 so với đối chứng PBS.

Bảng 93

Phần trăm ức chế hAPOL1 mARN ở thận của chuột nhắt chuyển gen so với đối chứng PBS

Liều hàng tuần	1,5 mg/kg	5 mg/kg	15 mg/kg	50 mg/kg	ED_{40} (mg/kg/tuần)
ID hợp chất		% Ức chế hAPOL1			
793406	0	33	43	60	13,7
904763	19	29	52	62	9,3

905469	20	26	34	59	15,9
905505	28	23	45	47	>50
905634	9	16	27	45	>50
905665	12	30	45	56	13,2
972163	0	32	45	60	13,5
972190	13	27	46	57	13,1

Bảng 94

Phần trăm ức chế hAPOL1 mARN ở gan của chuột nhắt chuyển gen so với đối chứng PBS

Liều hàng tuần	1,5 mg/kg	5 mg/kg	15 mg/kg	50 mg/kg	ED_{50} (mg/kg/tuần)
ID hợp chất	% Ức chế hAPOL1				
793406	4	58	61	96	6,4
904763	17	42	72	93	5,4

905469	31	37	61	96	7,0
905505	15	45	78	95	5,7
905634	2	32	48	72	15,8
905665	3	43	79	91	5,4
972163	14	60	85	93	4,2
972190	18	48	83	92	5,1

Ví dụ 8: Xác nhận khả năng ức chế đối nghĩa phụ thuộc liều của hợp chất dẫn đầu của người hướng đích APOL1 trong các tế bào A431

Các Ggapmer được chọn từ các nghiên cứu được mô tả trên đây được thử nghiệm tại các liều khác nhau ở các tế bào A431.

Nghiên cứu 1

Các tế bào được cấy tại mật độ là 10.000 tế bào mỗi giếng và được chuyển nạp bằng cách hấp thụ tự do với các nồng độ khác nhau của các oligonucleotit đối nghĩa, như được chỉ ra trong Bảng dưới đây. Sau khoảng thời gian xử lý bằng xấp xỉ 16 giờ, phân lập ARN từ các tế bào và đo hàm lượng APOL1 mARN bằng PCR thời gian thực định lượng. Bộ dò mồi người RTS35962 được sử dụng để đo các mức mARN. Điều chỉnh hàm lượng APOL1 mARN theo hàm lượng ARN tổng số, như đo được bằng RIBOGREEN®. Kết quả thể hiện dưới dạng phần trăm ức chế của APOL1, 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 APOL1 mARN được giảm đáng kể theo phương thức phụ thuộc liều trong tế bào được xử lý bằng oligonucleotit đối nghĩa.

Bảng 95

Thử nghiệm đa liều với gapmer 3-10-3 cEt

Số hợp chất	% ức chế					IC_{50} (µM)
	8 nM	40 nM	200 nM	1000 nM	5000 nM	
905505	22	69	92	97	97	0,02
905373	13	55	92	98	98	0,03
905634	10	41	86	97	98	0,05
793406	6	15	53	84	93	0,19
905633	21	68	94	98	98	0,02
904763	11	37	81	96	97	0,06

Nghiên cứu 2

Các tế bào được cấy tại mật độ là 10.000 tế bào mỗi giếng và được chuyển nạp bằng cách hấp thụ tự do với các nồng độ khác nhau của các oligonucleotit đối nghĩa, như được chỉ ra trong Bảng dưới đây. Sau khoảng thời gian xử lý bằng xấp xỉ 16 giờ, phân

lập ARN từ các tế bào và đo hàm lượng APOL1 mARN bằng PCR thời gian thực định lượng. Bộ dò mồi người RTS35962 được sử dụng để đo các mức mARN. Điều chỉnh hàm lượng APOL1 mARN theo hàm lượng ARN tổng số, như đo được bằng RIBOGREEN®. Kết quả thể hiện dưới dạng phần trăm ức chế của APOL1, 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 APOL1 mARN được giảm đáng kể theo phương thức phụ thuộc liều trong tế bào được xử lý bằng oligonucleotit đối nghĩa.

Bảng 96

Thử nghiệm đa liều để khẳng định hợp chất dẫn đầu

Số hợp chất	Hóa học	% ức chế					IC_{50} (μM)
		8 nM	40 nM	200 nM	1000 nM	5000 nM	
793406	kkk-10-kkk	4	11	41	72	88	0,34
904763	kkk-10-kkk	6	23	63	93	98	0,12
905469	kkk-10-kkk	9	15	48	81	94	0,22
905505	kkk-10-kkk	0	35	81	95	98	0,07
905634	kkk-10-kkk	7	18	59	86	93	0,15

905665	kkk-10-kkk	7	11	56	82	93	0,19
972163	kkk-9-kkke	2	36	85	95	95	0,06
972190	kkk-9-kkke	2	24	69	94	99	0,10

Ví dụ 9: Tác dụng của oligonucleotit đối nghĩa ISIS nhắm đích APOL1 người ở khỉ cynomolgus

Điều trị khỉ cynomolgus 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. Các con khỉ cynomolgus được báo cáo là có gen giả APOL1.

Oligonucleotit đối nghĩa người được thử nghiệm có thể phản ứng chéo với trình tự hệ gen cynomolgus (trình tự bổ sung của Mã số truy cập GENBANK NC_022281.1 được cắt cụt từ nucleotit 15021761 đến 15036414, được chỉ định trong bản mô tả này dưới dạng SEQ ID NO: 1949). Mức độ bổ sung giữa oligonucleotit người và trình tự khỉ cynomolgus càng lớn, oligonucleotit người càng có khả năng phản ứng chéo với trình tự khỉ cynomolgus. Các vị trí bắt đầu và kết thúc của mỗi oligonucleotit đến SEQ ID NO: 1949 được thể hiện trong Bảng dưới đây. "Vị trí bắt đầu" chỉ ra nucleosit ở gần đầu 5' nhất mà gapmer được nhắm đích vào trong trình tự gen khỉ cynomolgus. 'Bắt cặp nhầm' chỉ ra số lượng các nucleobazơ của oligonucleotit người mà bị bắt cặp nhầm với trình tự gen cynomolgus theo chiều dài của nó.

Bảng 97

Oligonucleotit đối nghĩa bổ sung với trình tự hệ gen APOL1 cynomolgus (SEQ ID NO: 1949)

ID hợp chất	Vị trí bắt đầu đích	Sự bắt cặp nhầm	Hóa học	SEQ ID NO
793406	9979	1	kkk-d10-kkk	13
904763	8065	0	kkk-d10-kkk	1095
905469	9836	2	kkk-d10-kkk	1730
905505	9999	3	kkk-d10-kkk	76
905634	10424	2	kkk-d10-kkk	1326
905665	10821	3	kkk-d10-kkk	81
972190	8066	0	kkk-d9-kkke	1164
972163	15761, 16086	2	kkk-d9-kkke	1925

Điều trị

Trước khi nghiên cứu, các con khỉ được giữ cách ly trong thời gian đó các con vật được quan sát hàng ngày về sức khỏe chung. Các con khỉ, mỗi con 2-4 tuổi và nặng 2-4 kg. Mỗi nhóm 4 con khỉ đực cynomolgus được chỉ định ngẫu nhiên, mỗi con được sử dụng 30 mg/kg oligonucleotit được cải biến hoặc PBS. một lần một tuần trong 12 tuần. Một nhóm khỉ được tiếp nhận liều nước muối một lần một tuần trong 12 tuần. Nhóm được tiêm bằng nước muối đóng vai trò làm nhóm đối chứng để so sánh với nhóm được điều trị bằng oligonucleotit. Khoảng 48 giờ sau khi dùng liều cuối cùng, khỉ được cho chết và mô được thu gom để phân tích.

Đánh giá khả năng dung nạp được dựa trên các quan sát lâm sàng, khối lượng cơ thể, tiêu thụ thức ăn, và bệnh lý lâm sàng. Mổ tử thi hoàn chỉnh được thực hiện với ghi chép sự bất thường quan sát được bằng mắt bất kỳ. Mổ tử thi cuối cùng được thực hiện vào ngày 85. Khối lượng cơ quan được đo. Ngoài ra, máu, CSF, và mô (tại thời điểm mổ tử thi) được thu gom để đánh giá độc tố động học. 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

Chiết ARN từ gan để phân tích PCR thời gian thực cho sự biểu hiện mARN của cynoAPOL1. RTS35787 (Trình tự xuôi: CTCCTGCTGAGTGACCATAAAG (SEQ ID NO: 1945); Trình tự ngược: GGACTTCTTCGAGCCAGTTT (SEQ ID NO: 1946); Trình tự mẫu dò: AGAGTGGTGGCTACTGCTGAACTG (SEQ ID NO: 1947)) được sử dụng để phát hiện APOL1 của cynomolgus. Các kết quả được trình bày dưới dạng phần trăm thay đổi mARN, so với đối chứng nước muối, được chuẩn hóa với Cyclophylin A khỉ. Như được thể hiện trong bảng dưới đây, điều trị bằng oligonucleotit cải biến dẫn đến làm giảm APOL1 mARN của cynomolgus so với đối chứng PBS đối với một số oligonucleotit.

Bảng 98

Tác dụng ức chế APOL1 của Cynomolgus so với đối chứng PBS

ID hợp chất	bắt cặp nhầm với trình tự cynomolgus	% Ức chế
793406	1	40
904763	0	74
905469	2	0
905505	3	0
905634	2	91
905665	3	0
972163	2	0
972190	0	93

Nghiên cứu khả năng dung nạp

Đo khối lượng cơ thể và cơ quan

Để đánh giá tác dụng của oligonucleotit ISIS lên sức khỏe tổng quát của các con vật, đo khối lượng cơ thể và khối lượng cơ quan. Đo khối lượng cơ thể vào ngày 84 và thể hiện trong Bảng dưới đây. Đo khối lượng cơ quan sau khi cho chết êm ái 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. Cụ thể là, điều trị bằng ISIS 972190 được dung nạp tốt theo khối lượng cơ thể và cơ quan của khỉ.

Bảng 99

Khối lượng cơ thể và cơ quan ở khỉ Cynomolgus sau 12 tuần điều trị bằng oligonucleotit được cải biến

	Khối lượng cơ thể (g)	Tim (g)	Thận (g)	Lách (g)	Tuyến ức (g)	Gan với túi mật (g)
PBS	2473	9,7	12,6	2,3	3,5	50
793406	2419	9,1	11,9	3,5	3,0	53
904763	2511	9,5	14,3	2,9	4,0	56
905469	2395	9,3	16,0	3,5	2,5	59
905505	2550	9,4	12,9	4,7	4,5	65

905634	2488	9,8	14,7	3,6	3,2	61
905665	2462	9,8	14,2	3,9	4,1	56
972163	2606	10,8	14,8	3,3	4,2	68
972190	2666	11,0	14,6	3,0	3,6	64

Chức năng gan

Để đánh giá tác dụng của ISIS oligonucleotit đối với chức năng gan, các mẫu máu được thu gom từ tất cả các nhóm nghiên cứu. Các mẫu máu được thu gom qua tiêm tĩnh mạch đùi, 48 giờ sau khi dùng liều. Khỉ bị bỏ đói qua đêm trước khi lấy máu. Máu được thu gom trong các ống chứa chất chống đông K_2-EDTA, mà được ly tâm để thu được huyết tương. Các mức chỉ thị chức năng gan khác nhau được đo bằng cách sử dụng máy phân tích hóa học Toshiba 200FR NEO (Toshiba Co., Nhật Bản). Đo hàm lượng trong huyết tương của ALT và AST và kết quả thể hiện trong Bảng dưới đây, được biểu diễn theo IU/l. Bilirubin, chỉ thị chức năng gan, được đo tương tự và được thể hiện trong Bảng dưới đây, được biểu diễn theo mg/dL. 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, điều trị bằng ISIS 972190 được dung nạp tốt theo chức năng gan ở khỉ.

Bảng 100

Các chỉ thị chức năng gan ở huyết tương khỉ cynomolgus

	ALT (IU/L)	AST (IU/L)	Bilirubin (mg/dL)	Albumin (g/dL)
PBS	37	57	0,3	4,3
793406	59	55	0,3	4,3
904763	50	48	0,3	4,4
905469	54	68	0,2	3,9
905505	46	54	0,2	4,1
905634	566	417	0,5	4,1
905665	57	80	0,3	4,3
972163	58	81	0,2	4,1
972190	47	46	0,2	4,2

Chức năng thận

Để đánh giá tác dụng của ISIS oligonucleotit đối với chức năng thận, các mẫu máu được thu gom từ tất cả các nhóm nghiên cứu. Các mẫu máu được thu gom qua tiêm tĩnh mạch đùi, 48 giờ sau khi dùng liều. Khỉ bị bỏ đói qua đêm trước khi lấy máu. Máu

được thu gom trong các ống chứa chất chống đông K_2-EDTA, mà được ly tâm để thu được huyết tương. 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.

Xét nghiệm nước tiểu cũng được thực hiện trước khi cho chết bằng cách sử dụng máy phân tích COBAS U 411, que thử nước tiểu Combur 10 Test M (Roche, Đức), và máy phân tích hóa học tự động Toshiba 120 FR (Toshiba Co., Nhật Bản). Nước tiểu được xét nghiệm đối với kali (U-K), vi protein (UTP), creatinin (UCRE), albumin (UALB), chlorin (Ca), natri (Na), và tỉ lệ protein/creatinin được tính (P/C). Kết quả được thể hiện trong bảng dưới đây.

Dữ liệu hóa học huyết tương và nước tiểu 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, điều trị bằng ISIS 972190 được dung nạp tốt theo chức năng thận của khỉ.

Bảng 101

Hàm lượng BUN và creatinin trong huyết tương (mg/dl) ở khỉ cynomolgus

	BUN	Creatinin
Nước muối	25	0,7
793406	24	1,0
904763	25	0,7
905469	28	0,8
905505	27	0,9
905634	27	1,0

905665	24	0,8
972163	30	0,8
972190	20	0,8

Bảng 102

Các mức nước tiểu ở khỉ cynomolgus

	P/C (tỉ lệ)	Creatinin (mg/dl)	Albumin (mg/dL)
Nước muối	0,08	84	0,3
793406	0,14	71	1,7
904763	0,04	44	0,03
905469	0,10	52	0,2
905505	0,02	77	0,1
905634	0,06	106	0,5
905665	0,04	124	0,4
972163	0,01	69	0,2
972190	0,03	34	0,01

Huyết học

Để đánh giá tác dụng bất kỳ của oligonucleotit ISIS ở khỉ cynomolgus lên các thông số huyết học, các mẫu máu khoảng 1,3 ml máu được lấy từ mỗi con vật nghiên cứu có sẵn trong ống chứa K_2-EDTA. Phân tích các mẫu về số đếm tế bào hồng cầu (RBC), số đếm tế bào bạch cầu (WBC), số đếm tế bào bạch cầu riêng lẻ, như số đếm của bạch cầu đơn nhân, bạch cầu trung tính, tế bào lympho, cũng như là đối với số đếm 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, điều trị bằng ISIS 972190 được dung nạp tốt theo các thông số huyết học của khỉ.

Bảng 103

Số lượng tế bào máu ở khỉ cynomolgus

	RBC (x 10^6/µL)	Tiểu cầu (x 10^3/µL)	WBC (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)
Nước muối	5,9	380	8,7	2,5	5,8	0,2
793406	6,8	437	11,1	4,4	6,2	0,3
904763	6,1	412	10,6	5,2	5,0	0,2
905469	5,6	483	9,8	6,1	3,4	0,2
905505	5,8	400	13,2	5,5	7,0	0,4
905634	6,3	340	9,9	4,0	5,2	0,3

905665	6,0	440	8,3	2,8	5,0	0,2
972163	5,9	377	11,5	5,4	5,5	0,3
972190	6,0	392	10,5	4,5	5,6	0,3

Bảng 104

Các thông số huyết học ở khỉ cynomolgus

	Hemoglobin (g/dL)	HCT (%)
Nước muối	14	44
793406	15	47
904763	14	45
905469	12	41
905505	13	42
905634	14	46
905665	13	43
972163	13	44
972190	13	43

Protein hoạt tính C và sự hoạt hóa C3

Để đánh giá tác dụng viêm bất kỳ của ISIS oligonucleotit ở khỉ cynomolgus, mẫu máu được lấy cho phân tích. Khỉ bị bỏ đói qua đêm trước khi lấy máu. Khoảng 1,5 mL

máu được lấy từ mỗi con vật và được cho vào trong các ống mà không có chất chống đông 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 3.000 vòng/phút trong thời gian 10 phút ở nhiệt độ phòng để thu lấy huyết thanh. Các mức C3 được đo để đánh giá sự hoạt hóa bổ sung bất kỳ do điều trị oligonucleotit. Protein hoạt động C (CRP), mà được tổng hợp ở gan và đóng vai trò là chỉ thị của chứng viêm, được đo bằng cách sử dụng máy phân tích hóa học Toshiba 200FR NEO (Toshiba Co., Nhật Bản). Các kết quả cho thấy rằng điều trị bằng ISIS 972190 không gây ra chứng viêm bất kỳ ở khỉ.

Bảng 105

Các mức protein hoạt động C (mg/L) trong huyết tương khỉ cynomolgus

	CRP
Nước muối	1,7
793406	1,4
904763	2,4
905469	8,4
905505	4,1
905634	6,7
905665	10,7
972163	4,7
972190	9,5

Phân tích nồng độ oligonucleotit

Phân tích định lượng nồng độ của mỗi oligonucleotit đối nghĩa ở các cơ quan khác nhau được thực hiện. Hầu hết các oligonucleotit đều có đặc tính dược động học chấp nhận được ở gan và thận.

Bảng 106

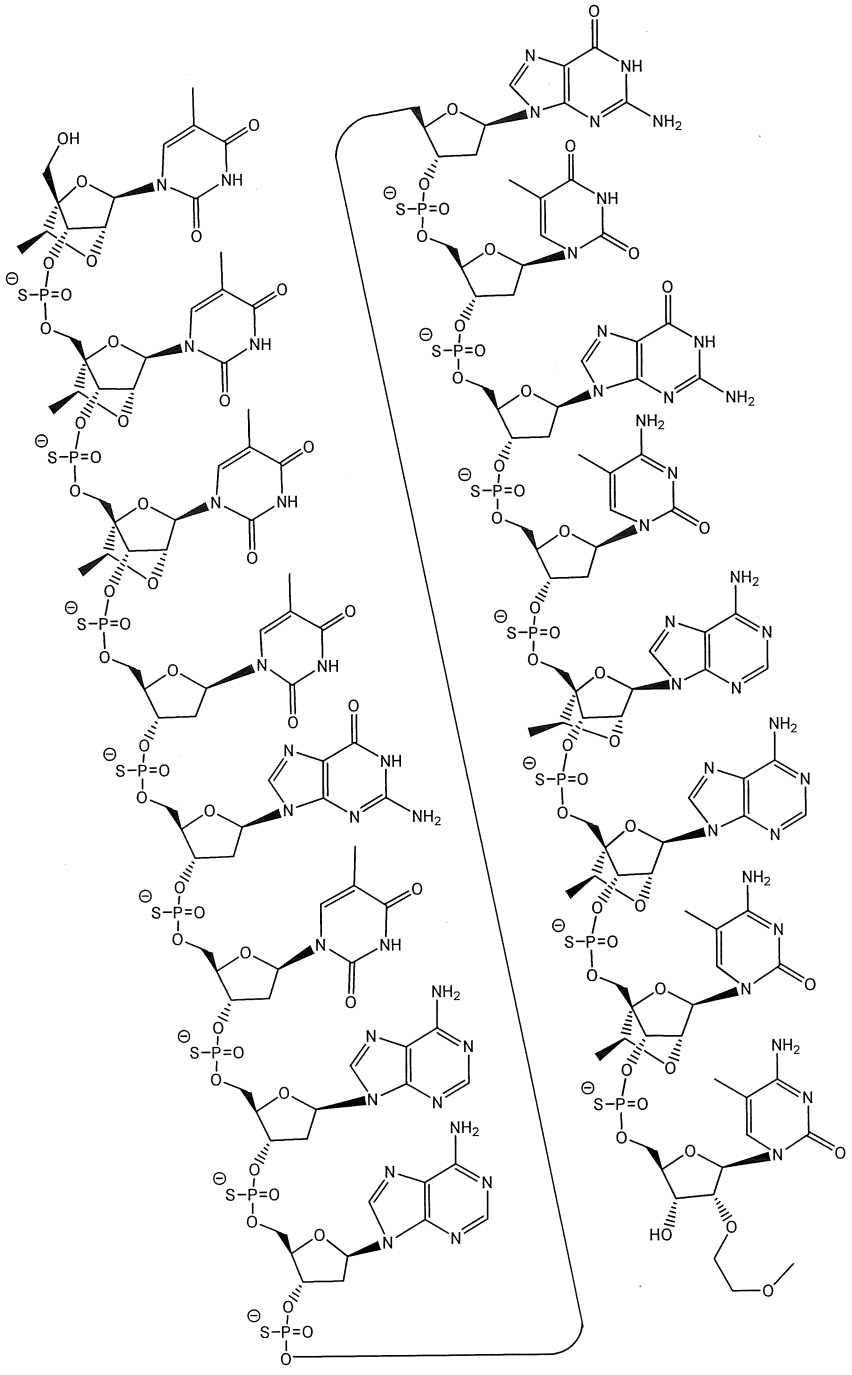
Nồng độ oligonucleotit đối nghĩa (µg/g mô)

ISIS số	Gan	Thận
793406	349	1253
904763	296	982
905469	288	2636
905505	547	1712
905634	516	2307
905665	392	942
972163	553	2054
972190	978	2654

Nhìn chung, kết quả của nghiên cứu chỉ ra rằng ISIS 972190 là hợp chất có hiệu lực nhất và được dung nạp tốt nhất trong số các hợp chất được thử nghiệm để ức chế APOL1 và là ứng viên quan trọng cho việc điều trị bệnh liên quan đến APOL1.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức sau đây (SEQ ID NO: 1164):



hoặc muối dược dụng của chúng.

2. Hợp chất hoặc muối dược dụng của chúng chứa oligonucleotit được cải biến, trong đó oligonucleotit được cải biến này có chiều dài 16 nucleosit được liên kết và có trình tự của SEQ ID NO: 1164, trong đó oligonucleotit đã được cải biến gồm

đoạn quãng cách gồm chín deoxynucleosit được liên kết;

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

đoạn cánh 3' gồm bốn nucleosit được liên kết;

trong đó đoạn quãng cách nằm giữa đoạn cánh 5’ và đoạn cánh 3’; trong đó đoạn cánh 5’ này gồm các nucleosit cEt; trong đó đoạn cánh 3’ gồm nucleosit cEt, nucleosit cEt, nucleosit cEt, và nucleosit 2'-O-methoxyetyl theo hướng từ 5' đến 3'; trong đó mỗi liên kết liên nucleosit là liên kết phosphorothioat; và trong đó mỗi xytosin là 5-metylxytosin.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó muối dược dụng này là muối natri.

4. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó muối dược dụng này là muối kali.

5. Chế phẩm chứa hợp chất theo điểm 1 hoặc 2 và chất mang dược dụng.

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> Ionis Pharmaceuticals, Inc.

<120> Hợp chất chứa oligonucleotit được cải biến và Chế phẩm chứa hợp chất này

<130> 200779-WO-PCT

<150> US 62/674,865
<151> 2018-05-22

<160> 1949

<170> PatentIn phiên bản 3.5

<210> 1
<211> 2885
<212> ADN
<213> Homo sapien

<400> 1
gactttcact ttccctttcg aattcctcgg tatatcttgg ggactggagg acctgtctgg 60

ttattataca gacgcataac tggaggtggg atccacacag ctcagaacag ctggatcttg 120

ctcagtctct gccaggggaa gattccttgg aggaggccct gcagcgacat ggagggagct 180

gctttgctga gagtctctgt cctctgcatc tggatgagtg cacttttcct tggtgtggga 240

gtgagggcag aggaagctgg agcgagggtg caacaaaacg ttccaagtgg gacagatact 300

ggagatcctc aaagtaagcc cctcggtgac tgggctgctg gcaccatgga cccagagagc 360

agtatcttta ttgaggatgc cattaagtat ttcaaggaaa aagtgagcac acagaatctg 420

ctactcctgc tgactgataa tgaggcctgg aacggattcg tggctgctgc tgaactgccc 480

aggaatgagg cagatgagct ccgtaaagct ctggacaacc ttgcaagaca aatgatcatg 540

aaagacaaaa actggcacga taaaggccag cagtacagaa actggtttct gaaagagttt 600

cctcggttga aaagtgagct tgaggataac ataagaaggc tccgtgccct tgcagatggg 660

gttcagaagg tccacaaagg caccaccatc gccaatgtgg tgtctggctc tctcagcatt 720

tcctctggca tcctgaccct cgtcggcatg ggtctggcac ccttcacaga gggaggcagc 780

cttgtactct tggaacctgg gatggagttg ggaatcacag ccgctttgac cgggattacc 840

agcagtacca tggactacgg aaagaagtgg tggacacaag cccaagccca cgacctggtc 900

atcaaaagcc ttgacaaatt gaaggaggtg agggagtttt tgggtgagaa catatccaac 960

tttctttcct tagctggcaa tacttaccaa ctcacacgag gcattgggaa ggacatccgt 1020

gccctcagac gagccagagc caatcttcag tcagtaccgc atgcctcagc ctcacgcccc 1080

cgggtcactg agccaatctc agctgaaagc ggtgaacagg tggagagggt taatgaaccc 1140

agcatcctgg aaatgagcag aggagtcaag ctcacggatg tggcccctgt aagcttcttt 1200

cttgtgctgg atgtagtcta cctcgtgtac gaatcaaagc acttacatga gggggcaaag 1260

tcagagacag ctgaggagct gaagaaggtg gctcaggagc tggaggagaa gctaaacatt 1320

ctcaacaata attataagat tctgcaggcg gaccaagaac tgtgaccaca gggcagggca 1380

gccaccagga gagatatgcc tggcaggggc caggacaaaa tgcaaacttt ttttttttc 1440

tgagacagag tcttgctctg tcgccaagtt ggagtgcaat ggtgcgatct cagctcactg 1500

caagctctgc ctcccgtgtt caagcgattc tcctgccttg gcctcccaag tagctgggac 1560

tacaggcgcc taccaccatg cccagctaat ttttgtattt ttaatagaga tggggtttca 1620

ccatgttggc caggatggtc tcgatctcct gacctcttga tctgcccacc ttggcctccc 1680

aaagtgctgg gattacaggc gtgagccatc gcttttgacc caaatgcaaa cattttatta 1740

gggggataaa gagggtgagg taaagtttat ggaactgagt gttagggact ttggcatttc 1800

catagctgag cacagcaggg gaggggttaa tgcagatggc agtgcagcaa ggagaaggca 1860

ggaacattgg agcctgcaat aagggaaaaa tgggaactgg agagtgtggg gaatgggaag 1920

aagcagttta ctttagacta aagaatatat tgggggccg ggtgtagtgg ctcatgcctg 1980

taatccgagc actttgggag gccaaggcgg gcggatcacg aggtcaggag atcgagacca 2040

tcctggctaa cacagtgaaa ccccgtctct actaaaaata caaaaaatta gccgggcatg 2100

gtggcgggcg cctgtagttc agctaactg ggcggctgag gcaggagaat ggcgtgaacc 2160

tgggaggtgg agcttgcagt gagccgagat atcgccactg cactccagcc tgggtgacag 2220

agcgagactc catctcaaaa aaaaaaaaaa aaagaatata ttgacggaag aatagagagg 2280

aggcttgaag gaaccagcaa tgagaaggcc aggaaaagaa agagctgaaa atggagaaag 2340

cccaagagtt agaacagttg gatacaggag aagaaacagc ggctccacta cagacccagc 2400

cccaggttca atgtcctccg aagaatgaag tctttccctg gtgatggtcc cctgccctgt 2460

ctttccagca tccactctcc cttgtcctcc tgggggcata tctcagtcag gcagcggctt 2520

cctgatgatg gtcattgggg tggttgtcat gtgatgggtc ccctccaggt tactaaaggg 2580

tgcatgtccc ctgcttgaac actgaagggc aggtggtggg ccatggccat ggtccccagc 2640

tgaggagcag gtgtccctga gaacccaaac ttcccagaga gtatgtgaga accaaccaat 2700

gaaaacagtc ccatcgctct tacccggtaa gtaaacagtc agaaaattag catgaaagca 2760

gtttagcatt gggaggaagc tcagatctct agagctgtct tgtcgccgcc caggattgac 2820

ctgtgtgtaa gtcccaataa actcacctac tcatcaagct ggaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2880

aaaaa 2885

<210> 2
<211> 15454
<212> ADN
<213> Homo sapien

<400> 2
agaaccagct actcaggagg ctgaggtggg gggatggctt aagcccaggg gtttgaagct 60

gctgtgcgcg atgactgtgg cactgcaatt cagtcttggt gacagactga gaccctgtct 120

caaaaacata accaaaataa ccccaacggc attacaataa atatacaata agcatccaca 180

aggcatgtgt gggagactgt gcttatgccg atggcacggg caggagtaag gcaggcatca 240

ggggaatgtg gatgcacggg aggatgggga gtaatctgca gggtcccata gtatgtcagt 300

ggcaggtctt tctccttgag accacagcag acccccagcc ctgaggatgc gaggcaggtg 360

ggttggatga gagggatctg gatgtctggt ctcaggctgc tcctctaagg gcagcagcaa 420

ggagggtggg gctggactga aggtggaggg gagcgtgttt gctgtgcttg gtcatgagct 480

gctgggaagt tgtgactttc actttccctt tcgaattcct cggtatatct tggggactgg 540

aggacctgtc tggttattat acagacgcat aactggaggt gggatccaca cagctcagaa 600

cagctggatc ttgctcagtc tctgccaggg gaagattcct tggtaagttg gggacagttg 660

acctgcctcc atcttattct cacagctttt gtagataagc tgggagaggt taggtgactg 720

gttcagatag acaggaaagt agcggcaaag cctggatttg cacccaggct tgagtctgat 780

tgcttccccc ctcctgctgg gctcttaaac tatagagggt tggggaaaca gctcagatgg 840

gttcacaaag ctccctgggc tcagccctgg ttttgactgc tgagacacga ctgagtgaac 900

ccagaaggaa ggtttgtgtt gggggtgccc atctctttgg gaaatttgaa ggaaccaaag 960

aaggtggagg agaggaggtg acccagatcc cagcctgttc ttatggccag gccacaccaa 1020

ggctggcccc agggtgctgc tgctgaggcc caatgggggc aacagaattt tttttcaggt 1080

acaaggagtt cagaggtcat ctcacccacc ctgagtctga gcaccaactt gtgccaggcc 1140

ctgtggggaa actgaggccc tgggagcgga atgacttgcc cagggtcccg tgtcaggagg 1200

ctgagcaggt agatcatagg actccacgtc tctggccctc acctctgtcc ctctgttcag 1260

acttctgggg tgatggagaa gaaacaggct gtgctgtgtc cctaatggga aacgtggctg 1320

agacagggga gtgagaaggg tgcgttgcag aatggtgcct gtggcatgat gccagctttg 1380

caatcatgag attcaaaagc cacactgtgg aattgtgagt ataactacag gagtgagagc 1440

ttagatctct gtgttcatag aaggagaatc aaacctggaa acttttggat tattaaaatc 1500

aaacattttt gcttcaatat tagagtcaca agggcagatg ttggcctccc ctctgccctc 1560

caagagctgt gtgactctgg gaaattcacc tcccctccca gcctgagtat tttcccctgt 1620

aaaaaacctg atagagctgc caaaagtcca tgaaatcagg ggggtaattt ctgtgaaatc 1680

tgagtcatgg tcttatttgt tcttcaccaa aaagagatga tgaagcctgt aaccccagtg 1740

ctgtgggagg cagaggcggg aggatgactt gaggccagga gttcaagaca gcctgggaaa 1800

cacaggagat gctgtctcta tgaaatcaaa aattaacaaa ttagcccagc atggtagtgt 1860

gtacctgtag tcccagctac tcagaaggtt gaaggaggcg gatcacttga gcccaacaga 1920

tctaggctgc aatgagctag gatggtgtca aagccctgca gcctgggtga cagagcaaaa 1980

ctgtttatta aaaactaaac gaaaggccgg gcgcggtggc tcacgcctgt aatcccagca 2040

ctttgggagg ccaagacagg tggtcacgag gtcaggatat cgagaccatc ctggctaaca 2100

tggtgaaacc ctgtctctac taaaaataca aaaaaattag ccgggtgtcg tggcgggcac 2160

ctgtagtccc agctactcgg gaggctgagg caggagaatg gcgtgaaccc gggaggcaga 2220

gcttgtagcg agcctagatc gccccactgc actccagcct gggtgataga gcgagactcc 2280

atttcaaaaa aaaaatgaaa tgaaaatggt gatttctcag gaggagcaca ctgtctcaac 2340

ccctcttttc ctgctcaagg aggaggccct gcagcgacat ggagggagct gctttgctga 2400

gagtctctgt cctctgcatc tggtgagctt ggctcagagc cctgaggcgg gagggagggc 2460

tccctgtctg ggctgcacaa ttggactggg cttgggctgg gccagggcca tctgggcttc 2520

ttctaggaac caaagtcact tcccggaatt gaccaaccgg cagactcgcc cagggaggac 2580

ccgctgtatc ctagttgagg ctaacggtca atatccggcc tcaatattca gcagaggctc 2640

caggtcaggg tctgagccag gccaacaatg accaaggagg atgggatcca gggtgcagct 2700

cctcacaagt gtcgggggaa tccgaggcac cagctctctc taccctcctg ctcctctgct 2760

ctctcctggt cctcctgtgt cctcatggct catgagatgg tgttgagatg gctcccctgg 2820

cctaggggat cacacagtga acaaagcagg aagaaggcga agggatgccc ctctcctgtc 2880

acccttgtcc cttacagcaa gaagggccca gacgcccctc tgcatactcc cctggtgaac 2940

tgctgcccag gactgggtcc ccctttttacc cttgctgcat ggagtcccca gaagacaaac 3000

atctgtgtgt ctgaaccctg agacaaaggc aggaaaggga aagagggagg cgagtggctt 3060

ttgaggaggg ggctttagta tgagagctgg aggatggaac cccatcaggg ggcccgggaa 3120

ccactgagct gttaaaataa agtctgcaaa caaagaccag ctgctggaag tgggtgtgcc 3180

agggagtgcg cagagacaca cggtgagaaa agaacaatgg taatgcttgg agccgcccct 3240

aactgggatg ggcctgaaat ggtattgtta ttatttatag tatcattatt agtcatttтc 3300

atcttatttg taccctccct ctatctctcc tctccacctt ttcctaacat tctatcacca 3360

gttttatgtc ttccattagc aactttgtag ctgtaaataa tttacttaca actttcatat 3420

accctcagtt gtacccagta tttcttaact tccctcttta aaaaaatgat aatattaatc 3480

ctccttctcc ttcgttcagt gcttcacatc ccaactgcta cctttgtgct ttaaattttg 3540

tactaattgg tgttgataac aagtatattt agttctcata tttatatgtt gtgtatatgt 3600

tttggttttt ttttgtctta aacaagagac tactgagagc cagtaagact gaaagaaagg 3660

gcatcttcat atactgctag tttgagtgtg aattggtaca atttgcctgc agtgtggctc 3720

taggtataaa gccttttgag ttgttgatag cctctgacct gctcattcta ctcctacaaa 3780

tatcttaagg aaataatctc aaatgtgggc aaagttttat gcgaagaagg atgttctttg 3840

tagcataatt tatatgagga attagaaaca ccctgaggtc catcagctag ggaaagacag 3900

cagaggggac agggcagcac caggagggct tggcagccac agcaggggct gggctggcat 3960

ctggcaagat ccaggtcttt gtgggacaaa gaatcttaga gaagcaacgg ggacacaggc 4020

tgtccagtgc agcaccagtg aattcaccaa gatgaagagt tgagcacaga gtgtgagaca 4080

aggatttgca atgaggagtc atttaccatg agcgtgtata catgactcaa tattgtatat 4140

ttaagggagt agagcacagt cattgaaaac atggggttga agcagaagtc ctggctctag 4200

cactattgta aaaacactgg caagttccct aacttttgtg gattcctctg tgtttgaatg 4260

ggaaagtggt acccatctcc tggcctgtgt gtgatcatcg aatgagacac atgtaagagg 4320

ctctgcacat cgcagacatg caatacacac tggctatcac cagctagtta tcacacatgc 4380

tcccaggccc tggtcattgt cagaaccttc ctccccatct ctatttctgt gtatagactc 4440

tgtagtttct gtaatgatca gatggctgcc cgtcctctga ttatcttctc ctcatacccc 4500

aacaggatga gtgcactttt ccttggtgtg ggagtgaggg cagaggaagc tggagcgagg 4560

tgagtgtctg caaatagcag atgatggggg ctcagtgata gacaaacaat ctggtttagg 4620

ttggtcttgg tgtttgcttc caccccagag agatttgcag agccccggct gctcaagcaa 4680

gcctccctct gtccactggt ggctcacatt tgatcccaca atttgttttc tcctcctcaa 4740

gggtgcaaca aaacgttcca agtgggacag atactggaga tcctcaaagt aagcccctcg 4800

gtgactgggc tgctggcacc atggacccag gtaggctcac ctcctcttcc ctgctggttc 4860

ctactcgcac ttagaatgga gggtggcacc tccacagctg agtgagcccc agaagaaccc 4920

ggatggacta ggaggccaat gagtctgccc aaagcagcag aagaggtcac gtggagtccc 4980

ccgacccagg ggtctggggg tcatctgcat cctgacctct ccttagggtg acacggccca 5040

ggtgcccact tcctccctac cctggcacct agcaaatgac tcaagtgggg caggacatcc 5100

ttggggaagt ggaatcagcg gggggggggg ggagtgtggg gagagcaggg tccaggagga 5160

gaggagggct gggagaggag gttgaccagc agccccgacc tgtcacctcc cgctctgctc 5220

caagctgacc ctggggtgtt tccacctgag gctggtcccc tccctccagc tcttgccctg 5280

ccctagcccc tttgctctga gtggccctgt gggaatgtat cgggcctgat tcagcttcca 5340

gcttaactgg accccggtct gtcctttgcc acatcccctc tgtgtgacct ggcgctcctt 5400

acctcccttc tcctgtacca tgagaataat atttccccat gttgtcttga ggatcaaata 5460

taacacggct acctggcctg gccagtgcct gccacacaat agggcctccc taagggctgg 5520

ttcccatccc ctctactggt cccctgttga ttccaggtgg aagccacccc gtccccccc 5580

agctgtgtta gggcacccgc cctgccctgc ccatcacaag cacctgctta ccagggatga 5640

ctgcctcagg caggggctga gttcagtcat ctaaaatacc cccggtcaaa gaaaaatctg 5700

aggcccaata gaattttaaa gagttaattg agtaagaaag gattgctgaa ttgggaaaca 5760

gcaaactgga ggaggcttcg tgctatggtg aaaaagtgtc ggagacaagg tttatcgggt 5820

gaatatgaaa ctgcagtaag gacattattt gattggttgc acttacaaaa ctgcctgttt 5880

gggtttacct tgttggaaaa tccctggtca cgttggtgcc agtgtgagtt tagggaggtc 5940

tccgaataca ggtgagaccg gaacttagcc ttgcccaggt ttttgatgct gaagagagaa 6000

aaaagtcaaa gcaaaagcaa atcagctttt agtgcaaaac agaagtgcag gctcaggggt 6060

gggagtgcag gcggactcag aagagccagt cgggcccagt ggagtttggg gttcttgtct 6120

ttgctggttt attaaattaa ggtgtggagt aagcataagg atttctggga agaggtgggg 6180

atttcttgga attgggaggg caatgcagtt ttgtaccaaa catgggcata catggaacgg 6240

ctgtggtgcg ggtgggtgtg gggtttagtg agacaaggag ggtatgattg agtgtgaggc 6300

aaaacgtggg tcagacccag cgccgagttg gatctcactg gtcttagctg aattggccac 6360

ttcctgtttg tcaggatcct gtgggcccat cccctccccc tgtccctaca ggtggtttca 6420

gcaactcctt ctgtgtctgt catgtgaacc tgctgcctgg agttcttgtt tcttctgtga 6480

cctcccagta tccacatctc agcatggccc tctgtcagct ggctttaagt tttgtttgta 6540

tctaacagaa gtacccatct gatatgaccc cagttgagtt tcccatagct tgcagtttca 6600

gggggttaca gctgttctaa aggcctcgta ggtattgcct gtccaggaat gtttcagggc 6660

tggtttttgt tttaattttg cttttatatc caccagcccc accacatcaa gaaatacaca 6720

gatttagtgc cagaggttcc ttccatccaa acctgggttt ccttcctcct tttggtgaag 6780

aaggaaaaag aaaaaacaag acaatcgctc gcccagccaa gtcagcattg cgttcatttc 6840

cctaagcccc atttcctcag gagggcttcc tccccttaca gagttgccac ggcaaccaag 6900

tcagctctgc tcaggagccg ccctggacag caaactgggc tgtgctgagt cctgtccaag 6960

acgaggggag ggcagggaag attagaagcc gagagcactc agccgacccc ggaatcctta 7020

cgaagggctg ggctgggggа ctgaggaaaa actctccccc caaaacaaga tgatctgtgg 7080

tttaataaca ggcccagctg ggtccagagg tgacagtgga gagccgtgta ccctgagacc 7140

agcctgcaga ggacagaggc aacatggagg tgcctcaagg atcagtgctg agggtcccgc 7200

ccccatgccc cgtcgaagaa ccccctccac tgcccatctg agagtgccca agaccagcag 7260

gaggaatctc ctttgcatgg tagttgtact caatgctgtg gagtttgaga cattattttt 7320

aaactttaaa tagccccaca ggtaagctat aagggagaat gcagagacca caggcatttt 7380

caaaacataa ggagttttaa tgttaaggag tttaaggaga atgtcaaaga aacattggcc 7440

ttggagtcaa atcctgagct tcctgcttga tggttttggg cggtgactct cgctgtctgg 7500

attttacttt cttcatctgt gaattaagaa tgaggtggcc gggcactgtg gctcacgcct 7560

gtaatcccaa catttgggag gccgaggcgg gcagatcaca aggtcaggag atcgagacga 7620

tcctgtctaa cacgatgaaa ccctgtctct actaaaaata caaaaaaaat taccaggcct 7680

ggtggcaggc gcctgtagtc ccagctactc aggaggctga ggcaggagaa tggcatgaac 7740

ccaggaggca gagcttgcag tgagccaaga tcgcaccact gcactccagc ctgggtgaga 7800

gagcaagact ccatcccccc aaaaaaaaga atgaggtctc ttgtgtgtgc acggcaagaa 7860

acaattttac atcatgcctc agtgcacaca caaatacata ctggtcccca gttccttatc 7920

tgcaattcca taattcccag atccctgcaa accacacgtt ttggtggcag ctgacttcag 7980

gagtaatcct gctctgtact gacttgagtt ctttgtagac ctaccattat tttttacatt 8040

taatgtgaat atttgcttgt ttcactgttg aaacatgtgt gggtgtgatt acagggagca 8100

gtccagcctc tgctgggaat ggtcaggaat ataccatatg caccccgtgt cctttctaaa 8160

atagtggaaa ttctgaatgc ctaaacacat ctggattcca ggaatttaca ttaagggata 8220

tatatttgaa ataacccaca aaaacaatac tcacccctgc tacgcttggt acactctgat 8280

attttcaaat tgattttctt tttaaaatgc tgcttttgaa ccaataattt cataacccaa 8340

tgatgtgttg atattcacat tttgaagaca ctggtataaa gtgtttgacc caacaggcat 8400

gtggcagatg gaagtgatca ctgggatgtt tccacttcct tggcctggaa ggctcacttc 8460

atgttggtgc tgagctgaaa aggattcatt cctctccaaa gcaccatggc actcccctgg 8520

tgtttcaatg ttctcaggct gccatagtaa aatatcacag gctgggtgac ttcaacatct 8580

ggcttttatt ttctcacaga tccagaggca agaagtccaa ggtgaaggtg ccaaaagggt 8640

tggagtctgg ggaggactct cttgctggct tatggaagct gcctttgcac tgtgtgctca 8700

cacagtcttc ttgtgtccct ttctgttctt acaataggac actagccctc taatagaatt 8760

agagccctac ccttgtgatc tcattcagtc ttaattgctt ccttaaaggc cagatctcca 8820

aatgtagtca cctgagttta aagcttcagc atatgaattt tgggggcaca caattccctc 8880

tatagcacta atgactccat aaaacaagtc ccacatcaca gctgtccagg aaaattaaca 8940

tgtagtcatc tcttatgcaa tggctgttat gcactcccac actttcctcc aaccttatcc 9000

tttcttcttt ccaactagag agcagtatct ttattgagga tgccattaag tatttcaagg 9060

aaaaagtgag cacacagaat ctgctactcc tgctgactga taatgaggcc tggaacggat 9120

tcgtggctgc tgctgaactg cccaggtaag ctccatgggg ttacctccat tgggcactcc 9180

ggcgatgcca cccagctctc ccctgggcta gttttccctg acaggcacac ctcctccagg 9240

cagccccctc tgctgggctt gaggatgacc ttcttggcac tccaggaaga atatttcctc 9300

catgtccttc gctggcagtg agtagcctca ggctgagggg ataggaagcc cacaggaaca 9360

gggtcatttc tgccatctgc tggtgatggg aactttgcca gttactttct cactttcagc 9420

ctttcttcat caatggagtt ttattgtgag aaaaatgaga tcgtgcatgt aaagtgctta 9480

gcataatgac tgacacacag taggtgcaca gttaacgtta acatcttaca agcttggtgg 9540

aaacagaacc agggttaagg atcttcttct tgaagatggg agcccagcag gacttgacct 9600

ttgggacaag tcagaaaaat cctgacctaa ccaatgtgtg ttcctgggga tgctggctgg 9660

agccctttt ctcatctgag gaattccata aacacggcag gacccttctg ctggtccagg 9720

atgccgagag gctggagtgg agttgcacag cgctgggtct ctttccagct ctgtctgtgt 9780

ccagtccctg ggctctgggc ttatgtcaga gactggaaac tgtcatcagt ctaataggaa 9840

tagcaactca atgtgatagg agtgtggtga aggccttaga ggcaactcca ggtcaaaggt 9900

ggggaaccaa caccaagatc ctgcccaaag gcccagagag accgggatca gcgtcagagc 9960

ctggagtcag gatggagcaa gagtcagcct tggttgtagg acaagcagga aggctggggc 10020

accagggctg ggactagggt gtggaaagag aggcaccaag ggcttgaaac ttaaggaggt 10080

catgaacttg cagaggacat gtgagtggga gagggatatt tcttccctgt ctggatgatc 10140

ccaacactca tgggcatata gggtcatggt tgcctgtgtc tctcacacca cgccttggaa 10200

ctggcaagtt ctgggctacc ctttgagacc ttcttctctt ctacacagag aaacccctga 10260

cattgacaag cagtatgtct tagtgaccat tttcatagta gaattagttg ctgccaattt 10320

gtgtaatttc agggatactg agcagactca caacttccca accaaggagg aaaacacttc 10380

ctctaccatc ttgtccaaat tcaggtcttt tcagcattag caatttatat aggtggttct 10440

gaaagtgttt tgaatcttct agaggttcca taaaattgca aatggccttg gtgtgcacac 10500

aggtgaagct gtcactacta aggcatcagt taggctggtg acacctgcga gtgagacctg 10560

gaaggttggg ggtgcaggtg gtaggtcagg aggcagtaag gtggctggag cgtccatgtg 10620

gagccagaat gaatagccag atctcccact ccagtcagct ggggcagtgg ccagaaccag 10680

tagccttcag ccaggtgaaa gggcatgagg cattggaagg gagcagatgc caggcaaagt 10740

gaactcctgt ctctccgggg ttttgttttt gtttgaattc aaagtactca gagatagcca 10800

gactgcaatg tctgagggca cccttacctt tgacaccacc tgcaaattta aggggatttc 10860

taaatccatc ctttgatttt gtaattcact ggaaggactc acataactca ctgaaaactg 10920

ctatttcaca attgtggttg atcacacgga aagaacacag attaaaatca gcctaagaaa 10980

gagacacacg gggcagagtt tgggagggtt ttaagtgtga agcttcattg tcctcaggac 11040

gctgtgttct cctgtgtgaa tgtgggacaa aacacatgcg gtgttgccaa ccagggaagc 11100

tcacccagtt aaggaaaaat tcctgtgaat cacattaaac cagaaatgaa gccttttttc 11160

aggattgttg ttacagggga gggagactga gcccagctcc aaatatagta aagacagagg 11220

gggagtcaca gccaacacca gggtgggggc gggagatgga acaggactga taggagacac 11280

cagagtgggg ggttcctgct aaattggcct aacaggattc tcactaaagg caggtcagac 11340

actcacccat caatggtggg ggtgaagagc ataatcagat agcaaagcgt aatcagacag 11400

caaggggga agaccctccc taaactgact tggggagatt cttgctgagc tgggtggtgc 11460

aggtccagca agcagtgggt ggctgtggaa ggccaaggtc ggcgcctagt ggagaagagg 11520

ctcagaagag cccagctgga gttggtcaag gagaaagtcc ttctttctca acccatgcct 11580

tagtgtccag agtatctgct ggggctggat cacaagctgc cctcatggct gacctggagt 11640

ctccagcccc tccctgaggt ctaacccctt tagtccccgg gtcctctggg atcaggaaag 11700

acaccaaata gccccaaacc ccatcatcca tcagattcct atacggtccc gtggccaaat 11760

caccaggcaa agacagatgt tcctaccagg caggacattc caggggcctg gagatcactt 11820

cccaggagct gaggacaaag ggaaggcctc tctttgggta aagttcatgc ttcactttcc 11880

tgccatcctg ggaataaggt ctctttgtct cactctcact gctctttgtt catctgcaga 11940

gttttccctc tccaaacact ttggcagtca cggtgttgac ctgcccttga atgaggaggc 12000

atctttatca aacacctacc atgaaagagc atctgagatg cctttaagat atttatttcc 12060

atatggaata aatattgagg agtatctatg atgaacaaaa tgtgtttgag tttgaaagat 12120

aattaattcc atttgtaaaa tttgtttcta tttgatcgat agtgaaagct ctgcaattta 12180

cacaggatag agatcacatg gagctcattt cacagacagg gaaactgcat ttctttttt 12240

ttttttttt tttgagttgg agtcttgctc tgtcgcccaa gctggagtgc agtggcgcga 12300

tctcggctca ctgcaagctc tgcctcccgg ttcaagcaat tctcctgcct cagcctcctg 12360

agtagctggg actacaggcg cccaccacca cgcccggcta attttttgaa ttttggtag 12420

agacagggtt tcaccgtatt agtcaggatg gtctcaatct cctgaccttg tgatccaccc 12480

gccttggcct cccaaagtgc tgggattaca ggtgtgagcc accacaccga gccaaaactg 12540

catttcttaa tcctttaacc tttccttgtg caggaatgag gcagatgagc tccgtaaagc 12600

tctggacaac cttgcaagac aaatgatcat gaaagacaaa aactggcacg ataaaggcca 12660

gcagtacaga aactggtttc tgaaagagtt tcctcggttg aaaagtgagc ttgaggataa 12720

cataagaagg ctccgtgccc ttgcagatgg ggttcagaag gtccacaaag gcaccaccat 12780

cgccaatgtg gtgtctggct ctctcagcat ttcctctggc atcctgaccc tcgtcggcat 12840

gggtctggca cccttcacag agggaggcag ccttgtactc ttggaacctg ggatggagtt 12900

gggaatcaca gccgctttga ccgggattac cagcagtacc atggactacg gaaagaagtg 12960

gtggacacaa gcccaagccc acgacctggt catcaaaagc cttgacaaat tgaaggaggt 13020

gagggagttt ttgggtgaga acatatccaa ctttctttcc ttagctggca atacttacca 13080

actcacacga ggcattggga aggacatccg tgccctcaga cgagccagag ccaatcttca 13140

gtcagtaccg catgcctcag cctcacgccc ccgggtcact gagccaatct cagctgaaag 13200

cggtgaacag gtggagaggg ttaatgaacc cagcatcctg gaaatgagca gaggagtcaa 13260

gctcacggat gtggcccctg taagcttctt tcttgtgctg gatgtagtct acctcgtgta 13320

cgaatcaaag cacttacatg agggggcaaa gtcagagaca gctgaggagc tgaagaaggt 13380

ggctcaggag ctggaggaga agctaaacat tctcaacaat aattataaga ttctgcaggc 13440

ggaccaagaa ctgtgaccac agggcagggc agccaccagg agagatatgc ctggcagggg 13500

ccaggacaaa atgcaaactt ttttttttt ctgagacaga gtcttgctct gtcgccaagt 13560

tggagtgcaa tggtgcgatc tcagctcact gcaagctctg cctcccgtgt tcaagcgatt 13620

ctcctgcctt ggcctcccaa gtagctggga ctacaggcgc ctaccaccat gcccagctaa 13680

tttttgtatt tttaatagag atggggtttc accatgttgg ccaggatggt ctcgatctcc 13740

tgacctcttg atctgcccac cttggcctcc caaagtgctg ggattacagg cgtgagccat 13800

cgcttttgac ccaaatgcaa acattttatt agggggataa agagggtgag gtaaagttta 13860

tggaactgag tgttagggac tttggcattt ccatagctga gcacagcagg ggaggggtta 13920

atgcagatgg cagtgcagca aggagaaggc aggaacattg gagcctgcaa taagggaaaa 13980

atgggaactg gagagtgtgg ggaatgggaa gaagcagttt actttagact aaagaatata 14040

ttgggggggcc gggtgtagtg gctcatgcct gtaatccgag cactttggga ggccaaggcg 14100

ggcggatcac gaggtcagga gatcgagacc atcctggcta acacagtgaa accccgtctc 14160

tactaaaaat acaaaaaatt agccgggcat ggtggcgggc gcctgtagtt ccagctaact 14220

gggcggctga ggcaggagaa tggcgtgaac ctgggaggtg gagcttgcag tgagccgaga 14280

tatcgccact gcactccagc ctgggtgaca gagcgagact ccatctcaaa aaaaaaaaaa 14340

aaaagaatat attgacggaa gaatagagag gaggcttgaa ggaaccagca atgagaaggc 14400

caggaaaaga aagagctgaa aatggagaaa gcccaagagt tagaacagtt ggatacagga 14460

gaagaaacag cggctccact acagacccag ccccaggttc aatgtcctcc gaagaatgaa 14520

gtctttccct ggtgatggtc ccctgccctg tctttccagc atccactctc ccttgtcctc 14580

ctgggggcat atctcagtca ggcagcggct tcctgatgat ggtcattggg gtggttgtca 14640

tgtgatgggt cccctccagg ttactaaagg gtgcatgtcc cctgcttgaa cactgaaggg 14700

caggtggtgg gccatggcca tggtccccag ctgaggagca ggtgtccctg agaacccaaa 14760

cttcccagag agtatgtgag aaccaaccaa tgaaaacagt cccatcgctc ttacccggta 14820

agtaaacagt cagaaaatta gcatgaaagc agtttagcat tgggaggaag ctcagatctc 14880

tagagctgtc ttgtcgccgc ccaggattga cctgtgtgta agtcccaata aactcaccta 14940

ctcatcaagc tggacttgtt cgagtcattc tttggtctct cagctctttc caagctttgg 15000

gggccatcag tctcaagttt ttctcgtaat ggtggtgatg gtggttgtga tggcagcaga 15060

gtggtggggg ccttggcaag tggtcggtgc tcttccagac caggggacac cgatggaccg 15120

atgaagttcc aggggaactt gaagtgctgt gttggaaaga ggttaatttg ggaagaaagg 15180

aaaaatgaaa ggagatgcca ggaacaggtc aaggaacctt gaggtgtgtc caggagttca 15240

accccgcttg tggtcacgag acctcgcctc tctgagcctc agtttcctca tcagctgtag 15300

aagggtacct ggacaaggtg atgtctcagg tccacccagc tctccccatc ttgtgtcctg 15360

gagacttggg tccaatcagc actgactgat ggctgtgcct ttgtggtgcc gatggaggct 15420

cccctgggct ctgggtgcct gacttccctt cctc 15454

<210> 3
<211> 2831
<212> ADN
<213> Homo sapien

<400> 3
gactttcact ttccctttcg aattcctcgg tatatcttgg ggactggagg acctgtctgg 60

ttattataca gacgcataac tggaggtggg atccacacag ctcagaacag ctggatcttg 120

ctcagtctct gccaggggaa gattccttgg aggaggccct gcagcgacat ggagggagct 180

gctttgctga gagtctctgt cctctgcatc tgggtgcaac aaaacgttcc aagtgggaca 240

gatactggag atcctcaaag taagcccctc ggtgactggg ctgctggcac catggaccca 300

gagagcagta tctttattga ggatgccatt aagtatttca aggaaaaagt gagcacacag 360

aatctgctac tcctgctgac tgataatgag gcctggaacg gattcgtggc tgctgctgaa 420

ctgcccagga atgaggcaga tgagctccgt aaagctctgg acaaccttgc aagacaaatg 480

atcatgaaag acaaaaactg gcacgataaa ggccagcagt acagaaactg gtttctgaaa 540

gagtttcctc ggttgaaaag tgagcttgag gataacataa gaaggctccg tgcccttgca 600

gatggggttc agaaggtcca caaaggcacc accatcgcca atgtggtgtc tggctctctc 660

agcatttcct ctggcatcct gaccctcgtc ggcatgggtc tggcaccctt cacagaggga 720

ggcagccttg tactcttgga acctgggatg gagttgggaa tcacagccgc tttgaccggg 780

attaccagca gtaccatgga ctacggaaag aagtggtgga cacaagccca agcccacgac 840

ctggtcatca aaagccttga caaattgaag gaggtgaggg agtttttggg tgagaacata 900

tccaactttc tttccttagc tggcaatact taccaactca cacgaggcat tgggaaggac 960

atccgtgccc tcagacgagc cagagccaat cttcagtcag taccgcatgc ctcagcctca 1020

cgccccgggg tcactgagcc aatctcagct gaaagcggtg aacaggtgga gagggttaat 1080

gaacccagca tcctggaaat gagcagagga gtcaagctca cggatgtggc ccctgtaagc 1140

ttctttcttg tgctggatgt agtctacctc gtgtacgaat caaagcactt acatgagggg 1200

gcaaagtcag agacagctga ggagctgaag aaggtggctc aggagctgga ggagaagcta 1260

aacattctca acaataatta taagattctg caggcggacc aagaactgtg accacagggc 1320

agggcagcca ccaggagaga tatgcctggc aggggccagg acaaaatgca aacttttttt 1380

tttttctgag acagagtctt gctctgtcgc caagttggag tgcaatggtg cgatctcagc 1440

tcactgcaag ctctgcctcc cgtgttcaag cgattctcct gccttggcct cccaagtagc 1500

tgggactaca ggcgcctacc accatgccca gctaattttt gtatttttaa tagagatggg 1560

gtttcaccat gttggccagg atggtctcga tctcctgacc tcttgatctg cccaccttgg 1620

cctcccaaag tgctgggatt acaggcgtga gccatcgctt ttgacccaaa tgcaaacatt 1680

ttattagggg gataaagagg gtgaggtaaa gtttatggaa ctgagtgtta gggactttgg 1740

catttccata gctgagcaca gcaggggagg ggttaatgca gatggcagtg cagcaaggag 1800

aaggcaggaa cattggagcc tgcaataagg gaaaaatggg aactggagag tgtggggaat 1860

gggaagaagc agtttacttt agactaaaga atatattggg gggccgggtg tagtggctca 1920

tgcctgtaat ccgagcactt tgggaggcca aggcgggcgg atcacgaggt caggagatcg 1980

agaccatcct ggctaacaca gtgaaacccc gtctctacta aaaatacaaa aaattagccg 2040

ggcatggtgg cgggcgcctg tagttccagc taactgggcg gctgaggcag gagaatggcg 2100

tgaacctggg aggtggagct tgcagtgagc cgagatatcg ccactgcact ccagcctggg 2160

tgacagagcg agactccatc tcaaaaaaaa aaaaaaaaag aatatattga cggaagaata 2220

gagaggaggc ttgaaggaac cagcaatgag aaggccagga aaagaaagag ctgaaaatgg 2280

agaaagccca agagttagaa cagttggata caggagaaga aacagcggct ccactacaga 2340

cccagcccca ggttcaatgt cctccgaaga atgaagtctt tccctggtga tggtcccctg 2400

ccctgtcttt ccagcatcca ctctcccttg tcctcctggg ggcatatctc agtcaggcag 2460

cggcttcctg atgatggtca ttggggtggt tgtcatgtga tgggtcccct ccaggttact 2520

aaagggtgca tgtcccctgc ttgaacactg aagggcaggt ggtgggccat ggccatggtc 2580

cccagctgag gagcaggtgt ccctgagaac ccaaacttcc cagagagtat gtgagaacca 2640

accaatgaaa acagtcccat cgctcttacc cggtaagtaa acagtcagaa aattagcatg 2700

aaagcagttt agcattggga ggaagctcag atctctagag ctgtcttgtc gccgcccagg 2760

attgacctgt gtgtaagtcc caataaactc acctactcat caagctggaa aaaaaaaaaa 2820

aaaaaaaaaa a 2831

<210> 4
<211> 2924

<212> ADN
<213> Homo sapien

<400> 4
gactttcact ttccctttcg aattcctcgg tatatcttgg ggactggagg acctgtctgg 60

ttattataca gacgcataac tggaggtggg atccacacag ctcagaacag ctggatcttg 120

ctcagtctct gccaggggaa gattccttgg aggagcacac tgtctcaacc cctcttttcc 180

tgctcaagga ggaggccctg cagcgacatg gagggagctg ctttgctgag agtctctgtc 240

ctctgcatct ggatgagtgc acttttcctt ggtgtgggag tgagggcaga ggaagctgga 300

gcgagggtgc aacaaaacgt tccaagtggg acagatactg gagatcctca aagtaagccc 360

ctcggtgact gggctgctgg caccatggac ccagagagca gtatctttat tgaggatgcc 420

attaagtatt tcaaggaaaa agtgagcaca cagaatctgc tactcctgct gactgataat 480

gaggcctgga acggattcgt ggctgctgct gaactgccca ggaatgaggc agatgagctc 540

cgtaaagctc tggacaacct tgcaagacaa atgatcatga aagacaaaaa ctggcacgat 600

aaaggccagc agtacagaaa ctggtttctg aaagagtttc ctcggttgaa aagtgagctt 660

gaggataaca taagaaggct ccgtgccctt gcagatgggg ttcagaaggt ccacaaaggc 720

accaccatcg ccaatgtggt gtctggctct ctcagcattt cctctggcat cctgaccctc 780

gtcggcatgg gtctggcacc cttcacagag ggaggcagcc ttgtactctt ggaacctggg 840

atggagttgg gaatcacagc cgctttgacc gggattacca gcagtaccat ggactacgga 900

aagaagtggt ggacacaagc ccaagcccac gacctggtca tcaaaagcct tgacaaattg 960

aaggaggtga gggagttttt gggtgagaac atatccaact ttctttcctt agctggcaat 1020

acttaccaac tcacacgagg cattgggaag gacatccgtg ccctcagacg agccagagcc 1080

aatcttcagt cagtaccgca tgcctcagcc tcacgccccc gggtcactga gccaatctca 1140

gctgaaagcg gtgaacaggt ggagagggtt aatgaaccca gcatcctgga aatgagcaga 1200

ggagtcaagc tcacggatgt ggcccctgta agcttctttc ttgtgctgga tgtagtctac 1260

ctcgtgtacg aatcaaagca cttacatgag ggggcaaagt cagagacagc tgaggagctg 1320

aagaaggtgg ctcaggagct ggaggagaag ctaaacattc tcaacaataa ttataagatt 1380

ctgcaggcgg accaagaact gtgaccacag ggcagggcag ccaccaggag agatatgcct 1440

ggcaggggcc aggacaaaat gcaaactttt ttttttttct gagacagagt cttgctctgt 1500

cgccaagttg gagtgcaatg gtgcgatctc agctcactgc aagctctgcc tcccgtgttc 1560

aagcgattct cctgccttgg cctcccaagt agctgggact acaggcgcct accaccatgc 1620

ccagctaatt tttgtatttt taatagagat ggggtttcac catgttggcc aggatggtct 1680

cgatctcctg acctcttgat ctgcccacct tggcctccca aagtgctggg attacaggcg 1740

tgagccatcg cttttgaccc aaatgcaaac attttattag ggggataaag agggtgaggt 1800

aaagtttatg gaactgagtg ttagggactt tggcatttcc atagctgagc acagcagggg 1860

aggggttaat gcagatggca gtgcagcaag gagaaggcag gaacattgga gcctgcaata 1920

agggaaaaat gggaactgga gagtgtgggg aatgggaaga agcagtttac tttagactaa 1980

agaatatatt ggggggccgg gtgtagtggc tcatgcctgt aatccgagca ctttgggagg 2040

ccaaggcggg cggatcacga ggtcaggaga tcgagaccat cctggctaac acagtgaaac 2100

cccgtctcta ctaaaaatac aaaaaattag ccgggcatgg tggcgggcgc ctgtagttcc 2160

agctaactgg gcggctgagg caggagaatg gcgtgaacct gggaggtgga gcttgcagtg 2220

agccgagata tcgccactgc actccagcct gggtgacaga gcgagactcc atctcaaaaa 2280

aaaaaaaaaa aagaatatat tgacggaaga atagagagga ggcttgaagg aaccagcaat 2340

gagaaggcca ggaaaagaaa gagctgaaaa tggagaaagc ccaagagtta gaacagttgg 2400

atacaggaga agaaacagcg gctccactac agacccagcc ccaggttcaa tgtcctccga 2460

agaatgaagt ctttccctgg tgatggtccc ctgccctgtc tttccagcat ccactctccc 2520

ttgtcctcct gggggcatat ctcagtcagg cagcggcttc ctgatgatgg tcattggggt 2580

ggttgtcatg tgatgggtcc cctccaggtt actaaagggt gcatgtcccc tgcttgaaca 2640

ctgaagggca ggtggtgggc catggccatg gtccccagct gaggagcagg tgtccctgag 2700

aacccaaact tcccagagag tatgtgagaa ccaaccaatg aaaacagtcc catcgctctt 2760

acccggtaag taaacagtca gaaaattagc atgaaagcag tttagcattg ggaggaagct 2820

cagatctcta gagctgtctt gtcgccgccc aggattgacc tgtgtgtaag tcccaataaa 2880

ctcacctact catcaagctg gaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaa 2924

<210> 5
<211> 3039
<212> ADN
<213> Homo sapien

<400> 5
gactttcact ttccctttcg aattcctcgg tatatcttgg ggactggagg acctgtctgg 60

ttattataca gacgcataac tggaggtggg atccacacag ctcagaacag ctggatcttg 120

ctcagtctct gccaggggaa gattccttga cttctggggt gatggagaag aaacaggctg 180

tgctgtgtcc ctaatgggaa acgtggctga gacaggggag tgagaagggt gcgttgcaga 240

atggtgcctg tggcatgatg ccagctttgc aatcatgaga ttcaaaagcc acactgtgga 300

attgaggagg ccctgcagcg acatggaggg agctgctttg ctgagagtct ctgtcctctg 360

catctggatg agtgcacttt tccttggtgt gggagtgagg gcagaggaag ctggagcgag 420

ggtgcaacaa aacgttccaa gtgggacaga tactggagat cctcaaagta agcccctcgg 480

tgactgggct gctggcacca tggacccaga gagcagtatc tttattgagg atgccattaa 540

gtatttcaag gaaaaagtga gcacacagaa tctgctactc ctgctgactg ataatgaggc 600

ctggaacgga ttcgtggctg ctgctgaact gcccaggaat gaggcagatg agctccgtaa 660

agctctggac aaccttgcaa gacaaatgat catgaaagac aaaaactggc acgataaagg 720

ccagcagtac agaaactggt ttctgaaaga gtttcctcgg ttgaaaagtg agcttgagga 780

taacataaga aggctccgtg cccttgcaga tggggttcag aaggtccaca aaggcaccac 840

catcgccaat gtggtgtctg gctctctcag catttcctct ggcatcctga ccctcgtcgg 900

catgggtctg gcacccttca cagagggagg cagccttgta ctcttggaac ctgggatgga 960

gttgggaatc acagccgctt tgaccgggat taccagcagt accatggact acggaaagaa 1020

gtggtggaca caagcccaag cccacgacct ggtcatcaaa agccttgaca aattgaagga 1080

ggtgagggag tttttgggtg agaacatatc caactttctt tccttagctg gcaatactta 1140

ccaactcaca cgaggcattg ggaaggacat ccgtgccctc agacgagcca gagccaatct 1200

tcagtcagta ccgcatgcct cagcctcacg cccccgggtc actgagccaa tctcagctga 1260

aagcggtgaa caggtggaga gggttaatga acccagcatc ctggaaatga gcagaggagt 1320

caagctcacg gatgtggccc ctgtaagctt ctttcttgtg ctggatgtag tctacctcgt 1380

gtacgaatca aagcacttac atgaggggggc aaagtcagag acagctgagg agctgaagaa 1440

ggtggctcag gagctggagg agaagctaaa cattctcaac aataattata agattctgca 1500

ggcggaccaa gaactgtgac cacagggcag ggcagccacc aggagagata tgcctggcag 1560

gggccaggac aaaatgcaaa ctttttttttt tttctgagac agagtcttgc tctgtcgcca 1620

agttggagtg caatggtgcg atctcagctc actgcaagct ctgcctcccg tgttcaagcg 1680

attctcctgc cttggcctcc caagtagctg ggactacagg cgcctaccac catgcccagc 1740

taatttttgt atttttaata gagatggggt ttcaccatgt tggccaggat ggtctcgatc 1800

tcctgacctc ttgatctgcc caccttggcc tcccaaagtg ctgggattac aggcgtgagc 1860

catcgctttt gacccaaatg caaacatttt attaggggga taaagagggt gaggtaaagt 1920

ttatggaact gagtgttagg gactttggca tttccatagc tgagcacagc aggggagggg 1980

ttaatgcaga tggcagtgca gcaaggagaa ggcaggaaca ttggagcctg caataaggga 2040

aaaatgggaa ctggagagtg tggggaatgg gaagaagcag tttactttag actaaagaat 2100

atattggggg gccgggtgta gtggctcatg cctgtaatcc gagcactttg ggaggccaag 2160

gcgggcggat cacgaggtca ggagatcgag accatcctgg ctaacacagt gaaaccccgt 2220

ctctactaaa aatacaaaaa attagccggg catggtggcg ggcgcctgta gttccagcta 2280

actgggcggc tgaggcagga gaatggcgtg aacctgggag gtggagcttg cagtgagccg 2340

agatatcgcc actgcactcc agcctgggtg acagagcgag actccatctc aaaaaaaaaa 2400

aaaaaaagaa tatattgacg gaagaataga gaggaggctt gaaggaacca gcaatgagaa 2460

ggccaggaaa agaaagagct gaaaatggag aaagcccaag agttagaaca gttggataca 2520

ggagaagaaa cagcggctcc actacagacc cagccccagg ttcaatgtcc tccgaagaat 2580

gaagtctttc cctggtgatg gtcccctgcc ctgtctttcc agcatccact ctcccttgtc 2640

ctcctggggg catatctcag tcaggcagcg gcttcctgat gatggtcatt ggggtggttg 2700

tcatgtgatg ggtcccctcc aggttactaa agggtgcatg tcccctgctt gaacactgaa 2760

gggcaggtgg tgggccatgg ccatggtccc cagctgagga gcaggtgtcc ctgagaaccc 2820

aaacttccca gagagtatgt gagaaccaac caatgaaaac agtcccatcg ctcttacccg 2880

gtaagtaaac agtcagaaaa ttagcatgaa agcagtttag cattgggagg aagctcagat 2940

ctctagagct gtcttgtcgc cgcccaggat tgacctgtgt gtaagtccca ataaactcac 3000

ctactcatca agctggaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaa 3039

<210> 6
<211> 541
<212> ADN
<213> Homo sapien

<400> 6
tggactgaag gtggagggga gcgtgtttgc tgtgcttggt catgagctgc tgggaagttg 60

tactttcact ttccctttcg aattcctcgg tatatcttgg ggactggagg acctgtctgg 120

ttattataca gacgcataac tggaggtggg atccacacag ctcagaacag ctggatcttg 180

ctcagtctct gccaggggaa gattccttgg aggaggccct gcagcgacat ggagggagct 240

gctttgctga gagtctctgt cctctgcatc tggatgagtg cacttttcct tggtgtggga 300

gtgagggcag aggaagctgg agcgagggtg caacaaaacg ttccaagtgg gacagatact 360

ggagatcctc aaagtaagcc cctcggtgac tgggctgctg gcaccatgga cccagagagc 420

agtatcttta ttgaggatgc cattaagtat ttcaaggaaa aagtgagcac acagaatctg 480

ctactcctgc tgactgataa tgaggcctgg aacggattcg tggctgctgc tgaactgccc 540

a 541

<210> 7
<211> 1784
<212> ADN
<213> Homo sapien

<400> 7
aaaaattttc cctttcgaat tcctcggtat atcttgggga ctggaggacc tgtctggtta 60

ttatacagac gcataactgg aggtgggatc cacacagctc agaacagctg gatcttgctc 120

agtctctgcc aggggaagat tccttggagg aggccctgca gcgacatgga gggagctgct 180

ttgctgagag tctctgtcct ctgcatctgg atgagtgcac ttttccttgg tgtgggagtg 240

agggcagagg aagctggagc gagggtgcaa caaaacgttc caagtgggac agatactgga 300

gatcctcaaa gtaagcccct cggtgactgg gctgctggca ccatggaccc aggcccagct 360

gggtccagag gtgacagtgg agagccgtgt accctgagac cagcctgcag aggacagagg 420

caacatggag gtgcctcaag gatcagtgct gagggtcccg cccccatgcc ccgtcgaaga 480

acccccctcca ctgcccatct gagagtgccc aagaccagca ggaggaatct cctttgcatg 540

agagcagtat ctttattgag gatgccatta agtatttcaa ggaaaaagtg agcacacaga 600

atctgctact cctgctgact gataatgagg cctggaacgg attcgtggct gctgctgaac 660

tgcccaggaa tgaggcagat gagctccgta aagctctgga caaccttgca agacaaatga 720

tcatgaaaga caaaaactgg cacgataaag gccagcagta cagaaactgg tttctgaaag 780

agtttcctcg gttgaaaagt aagcttgagg ataacataag aaggctccgt gcccttgcag 840

atggggttca gaaggtccac aaaggcacca ccatcgccaa tgtggtgtct ggctctctca 900

gcatttcctc tggcatcctg accctcgtcg gcatgggtct ggcacccttc acagagggag 960

gcagccttgt actcttggaa cctgggatgg agttgggaat cacagcagct ttgaccggga 1020

ttaccagcag taccatagac tacggaaaga agtggtggac acaagcccaa gcccacgacc 1080

tggtcatcaa aagccttgac aaattgaagg aggtgaagga gtttttgggt gagaacatat 1140

ccaactttct ttccttagct ggcaatactt accaactcac acgaggcatt gggaaggaca 1200

tccgtgccct cagacgagcc agagccaatc ttcagtcagt accgcatgcc tcagcctcac 1260

gcccccgggt cactgagcca atctcagctg aaagcggtga acaggtggag agagttaatg 1320

aacccagcat cctggaaatg agcagaggag tcaagctcac ggatgtggcc cctgtaagct 1380

tctttcttgt gctggatgta gtctacctcg tgtacgaatc aaagcactta catgaggggg 1440

caaagtcaga gacagctgag gagctgaaga aggtggctca ggagctggag gagaagctaa 1500

acattctcaa caataattat aattctgcag gcggaccaag aactgtgacc acagggcagg 1560

gcagccacca ggagagatat gcctggcagg ggccaggaca aaatgcaaac ttttttttt 1620

ttctgagaca gagtcttgct ctgtcgccaa gttggagtgc aatggtgcga tctcggctca 1680

ctgcaagctc tgcctcccgt gttcaagcga ttctcctgcc ttggcctccc aagtagctgg 1740

gactacaggc gcctaccacc atgcccagct aatttttgta tttt 1784

<210> 8
<211> 210
<212> ADN
<213> Homo sapien

<400> 8
tggactgaag gtggagggga gcgtgtttgc tgtgcttggt catgagctgc tgggaagttg 60

tgactttcac tttccctttc gaattcctcg gtatatcttg gggactggag gacctgtctg 120

gttattatac agacgcataa ctggaggtgg gatccacaca gctcagaaca gctggatctt 180

gctcagtctc tgccagggga agattccttg 210

<210> 9
<211> 21000
<212> ADN
<213> Homo sapien

<400> 9
caaaagaaac tagagaatgc ctgttattgg attctagctt tctccattgt tttctagccg 60

tattgtttgt ccacagttta tctggactac atactgaatt ctttcctggc cacaagtctc 120

caaactaata ttttgctttt ctttttctct catttttctg acttggaatc accagaaatc 180

caaactgtgc ttttcttaaa gtcctgcaaa ctgaagcttg aaaactgtgt tatagtgaag 240

gaagagaaag accctctcat attatttttа tattgttttg tactcagtac ctgttttaag 300

aaaaaacaac aaggaagtaa aaccaaagac aggcagcccg gcgccaggcc cgaaaccagg 360

cctgggcccg cctggcctaa acccattagt taaaaatcaa cttatgattc agaagccgat 420

gttattcata gattccttac attatgtaga agaacattgt gaaactccct gccctgttct 480

gttcccccct gacgacctgt gtatgcagcc cctgtcacgt accgcctgct tgctcaaatc 540

aatcatgacc ctttcgtgtg aaatctttag tgttgtgagc ccttaaaagg gacagaaatt 600

gtgcactcag ggagctcgga ttttaaggca gtagcttgcc gatgctccca gctgaataaa 660

gcccttcctt ctactactcg gtgtctgaga ggttttgtct gcagctcgtc ctgctacaat 720

agaattcaga ccaaactcgt gaccagagac tcatttgctt ctacagtgtt ttgtccaaaa 780

gatgttgaag aacggccagg cgcagtggct cacgcctgta atcccagcgc tttcggaggc 840

cgaggcaggc agatcacaac gccaagagat cgagaccatg ctggccaaga tggtgaaacg 900

ctgtctgtac taaaaataca aaaattagct gggcttggtg gtgcgtgcct gtagtcccag 960

ctacttggga ggctgaggca ggagaatcac ttgaacccgg gaggtggagg ttgcagtgag 1020

ccgagatcac aacactgcac tccagcctgg caacagagca agaatctgtc aaaaaaaaaa 1080

aaaaaaaaaa agttgttgaa gaacaaggag aaaacgtgaa aggaaaatca aatcttggga 1140

ccccaaaact cactggaaac agttaagctt agaaacggag tcactccaaa acctgccttt 1200

gtttttgctt ctaagcagat atttgcgaag acaaaaggca acatgttccc caggtagcct 1260

ccttcacaaa ttgctcacaa ggaaactcct tgtgggtccc agcagttttt accctgaggc 1320

agactttgtg taatttcatt gtgacaatgc aaattagcaa cttatcttta ctggtacatg 1380

ataaataaca agacttctgc ccaccctcag aaaaatgcac atatgcctgc ttcctctact 1440

ctatgttcat ttttatctta tataaaatgt agacgaactg tgcatgagac gaatgaataa 1500

ttgactgttc ctctaccccc tcctttcata gacaacctgt ggattcaagg agggctaatc 1560

aaagcttcac aagaatgtga ccactcacct cattacctat cctgtctttt ttcctttcct 1620

ccttccactc ctgcctgatt ttacacattt aaatactgga ggcctcaaaa ccctctgtga 1680

aaaacgagtg gaccccagaa cctcctgtga cttgtgtgac tttttcctgg gtgcatcctc 1740

aaccttggca gagtaaacat ctaaactgac tgagacgtgt cccagaccct ctttggttta 1800

caagtcttgc ctcctccctg agttgctgga tgaaagcaac gtcctctctt cttgcctcag 1860

tttcctcatc tgcaaaatca gatcataatc ctggcccatt gaggggatga ttataaaact 1920

caatcaaatg gagaagcatt tgcaaatgga atgtattgca aagtgtattg tgcagtccct 1980

gtgtaatcac cattctcttc ctgcctcata agctggtgtg tgtgtgtgta tgggtggggt 2040

gaggtggaca cgatgccccc agagatgttt gctcaggatg aaataggccc ccatggaagg 2100

gtcaggttgg cttctgtggt ttagctgcct ttgaggccct tctgcctggg gcaaagcaca 2160

aaagtccaat agcaatctgg ttgcatgact tcctagtcat ggaagtgtgg ctgagcagtg 2220

gtctctagtc cctccaccct gtgtgcctcg ggagtggaac acggggcagt ggcctctgct 2280

ggggaggatg ctgggggatc tctgaaagga ggcaatgcct gattttgtca ctgaacgatg 2340

agcatgattt ttccaggcgg tggaagcagg tgctcccggc agaagacccc atataagcaa 2400

atatctagaa gccacaaggc atggccttca acaagagcag gcctggtgcg gtggctcatg 2460

ccaaggtggg aggatcactt gaggcctgga gttcaagagt agcccagtca atatagtgag 2520

gcaccatctc taatataatt tttttaaaaa ttagctgggt ggttggctga tacctgtaga 2580

accagctact caggaggctg aggtgggggg atggcttaag cccaggggtt tgaagctgct 2640

gtgcgcgatg actgtggcac tgcaattcag tcttggtgac agactgagac cctgtctcaa 2700

aaacataacc aaaataaccc caacggcatt acaataaata tacaataagc atccacaagg 2760

catgtgtggg agactgtgct tatgccgatg gcacgggcag gagtaaggca ggcatcaggg 2820

gaatgtggat gcacgggagg atggggagta atctgcaggg tcccatagta tgtcagtggc 2880

aggtctttct ccttgagacc acagcagacc cccagccctg aggatgcgag gcaggtgggt 2940

tggatgagag ggatctggat gtctggtctc aggctgctcc tctaagggca gcagcaagga 3000

gggtggggct ggactgaagg tggaggggag cgtgtttgct gtgcttggtc atgagctgct 3060

gggaagttgt gactttcact ttccctttcg aattcctcgg tatatcttgg ggactggagg 3120

acctgtctgg ttattataca gacgcataac tggaggtggg atccacacag ctcagaacag 3180

ctggatcttg ctcagtctct gccaggggaa gattccttgg taagttgggg acagttgacc 3240

tgcctccatc ttattctcac agcttttgta gataagctgg gagaggttag gtgactggtt 3300

cagatagaca ggaaagtagc ggcaaagcct ggatttgcac ccaggcttga gtctgattgc 3360

ttcccctctc ctgctgggct cttaaactat agagggttgg ggaaacagct cagatgggtt 3420

cacaaagctc cctgggctca gccctggttt tgactgctga gacacgactg agtgaaccca 3480

gaaggaaggt ttgtgttggg ggtgcccatc tctttgggaa atttgaagga accaaagaag 3540

gtggaggaga ggaggtgacc cagatcccag cctgttctta tggccaggcc acaccaaggc 3600

tggccccagg gtgctgctgc tgaggcccaa tgggggcaac agaatttttt ttcaggtaca 3660

aggagttcag aggtcatctc acccaccctg agtctgagca ccaacttgtg ccaggccctg 3720

tggggaaact gaggccctgg gagcggaatg acttgcccag ggtcccgtgt caggaggctg 3780

agcaggtaga tcataggact ccacgtctct ggccctcacc tctgtccctc tgttcagact 3840

tctggggtga tggagaagaa acaggctgtg ctgtgtccct aatgggaaac gtggctgaga 3900

caggggagtg agaagggtgc gttgcagaat ggtgcctgtg gcatgatgcc agctttgcaa 3960

tcatgagatt caaaagccac actgtggaat tgtgagtata actacaggag tgagagctta 4020

gatctctgtg ttcatagaag gagaatcaaa cctggaaact tttggattat taaaatcaaa 4080

cattttgct tcaatattag agtcacaagg gcagatgttg gcctcccctc tgccctccaa 4140

gagctgtgtg actctgggaa attcacctcc cctcccagcc tgagtatttt cccctgtaaa 4200

aaacctgata gagctgccaa aagtccatga aatcaggggg gtaatttctg tgaaatctga 4260

gtcatggtct tatttgttct tcaccaaaaa gagatgatga agcctgtaac cccagtgctg 4320

tgggaggcag aggcgggagg atgacttgag gccaggagtt caagacagcc tgggaaacac 4380

aggagatgct gtctctatga aatcaaaaat taacaaatta gcccagcatg gtagtgtgta 4440

cctgtagtcc cagctactca gaaggttgaa ggaggcggat cacttgagcc caacagatct 4500

aggctgcaat gagctaggat ggtgtcaaag ccctgcagcc tgggtgacag agcaaaactg 4560

tttattaaaa actaaacgaa aggccgggcg cggtggctca cgcctgtaat cccagcactt 4620

tgggaggcca agacaggtgg tcacgaggtc aggatatcga gaccatcctg gctaacatgg 4680

tgaaaccctg tctctactaa aaatacaaaa aaattagccg ggtgtcgtgg cgggcacctg 4740

tagtcccagc tactcgggag gctgaggcag gagaatggcg tgaacccggg aggcagagct 4800

tgtagcgagc ctagatcgcc ccactgcact ccagcctggg tgatagagcg agactccatt 4860

tcaaaaaaaa aatgaaatga aaatggtgat ttctcaggag gagcacactg tctcaacccc 4920

tcttttcctg ctcaaggagg aggccctgca gcgacatgga gggagctgct ttgctgagag 4980

tctctgtcct ctgcatctgg tgagcttggc tcagagccct gaggcgggag ggagggctcc 5040

ctgtctgggc tgcacaattg gactgggctt gggctgggcc agggccatct gggcttcttc 5100

taggaaccaa agtcacttcc cggaattgac caaccggcag actcgcccag ggaggacccg 5160

ctgtatccta gttgaggcta acggtcaata tccggcctca atattcagca gaggctccag 5220

gtcagggtct gagccaggcc aacaatgacc aaggaggatg ggatccaggg tgcagctcct 5280

cacaagtgtc gggggaatcc gaggcaccag ctctctctac cctcctgctc ctctgctctc 5340

tcctggtcct cctgtgtcct catggctcat gagatggtgt tgagatggct cccctggcct 5400

aggggatcac acagtgaaca aagcaggaag aaggcgaagg gatgcccctc tcctgtcacc 5460

cttgtcccct acagcaagaa gggcccagac gcccctctgc atactccct ggtgaactgc 5520

tgcccaggac tgggtccccc ttttaccctt gctgcatgga gtccccagaa gacaaacatc 5580

tgtgtgtctg aaccctgaga caaaggcagg aaagggaaag agggaggcga gtggcttttg 5640

aggaggggc tttagtatga gagctggagg atggaacccc atcaggggc ccgggaacca 5700

ctgagctgtt aaaataaagt ctgcaaacaa agaccagctg ctggaagtgg gtgtgccagg 5760

gagtgcgcag agacacacgg tgagaaaaga acaatggtaa tgcttggagc cgcccctaac 5820

tgggatgggc ctgaaatggt attgttatta tttatagtat cattattagt cattttcatc 5880

ttatttgtac cctccctcta tctctcctct ccacctttc ctaacattct atcaccagtt 5940

ttatgtcttc cattagcaac tttgtagctg taaataattt acttacaact ttcatatacc 6000

ctcagttgta cccagtattt cttaacttcc ctctttaaaa aaatgataat attaatcctc 6060

cttctccttc gttcagtgct tcacatccca actgctacct ttgtgcttta aattttgtac 6120

taattggtgt tgataacaag tatatttagt tctcatattt atatgttgtg tatatgtttt 6180

ggtttttttt tgtcttaaac aagagactac tgagagccag taagactgaa agaaagggca 6240

tcttcatata ctgctagttt gagtgtgaat tggtacaatt tgcctgcagt gtggctctag 6300

gtataaagcc ttttgagttg ttgatagcct ctgacctgct cattctactc ctacaaatat 6360

cttaaggaaa taatctcaaa tgtgggcaaa gttttatgcg aagaaggatg ttctttgtag 6420

cataatttat atgaggaatt agaaacaccc tgaggtccat cagctaggga aagacagcag 6480

aggggacagg gcagcaccag gagggcttgg cagccacagc aggggctggg ctggcatctg 6540

gcaagatcca ggtctttgtg ggacaaagaa tcttagagaa gcaacgggga cacaggctgt 6600

ccagtgcagc accagtgaat tcaccaagat gaagagttga gcacagagtg tgagacaagg 6660

atttgcaatg aggagtcatt taccatgagc gtgtatacat gactcaatat tgtatattta 6720

agggagtaga gcacagtcat tgaaaacatg gggttgaagc agaagtcctg gctctagcac 6780

tattgtaaaa acactggcaa gttccctaac ttttgtggat tcctctgtgt ttgaatggga 6840

aagtggtacc catctcctgg cctgtgtgtg atcatcgaat gagacacatg taagaggctc 6900

tgcacatcgc agacatgcaa tacacactgg ctatcaccag ctagttatca cacatgctcc 6960

caggccctgg tcattgtcag aaccttcctc cccatctcta tttctgtgta tagactctgt 7020

agtttctgta atgatcagat ggctgcccgt cctctgatta tcttctcctc ataccccaac 7080

aggatgagtg cacttttcct tggtgtggga gtgagggcag aggaagctgg agcgaggtga 7140

gtgtctgcaa atagcagatg atgggggctc agtgatagac aaacaatctg gtttaggttg 7200

gtcttggtgt ttgcttccac cccagagaga tttgcagagc cccggctgct caagcaagcc 7260

tccctctgtc cactggtggc tcacatttga tcccacaatt tgttttctcc tcctcaaggg 7320

tgcaacaaaa cgttccaagt gggacagata ctggagatcc tcaaagtaag cccctcggtg 7380

actgggctgc tggcaccatg gacccaggta ggctcacctc ctcttccctg ctggttccta 7440

ctcgcactta gaatggaggg tggcacctcc acagctgagt gagccccaga agaacccgga 7500

tggactagga ggccaatgag tctgcccaaa gcagcagaag aggtcacgtg gagtcccccg 7560

acccaggggt ctgggggtca tctgcatcct gacctctcct tagggtgaca cggcccaggt 7620

gcccacttcc tccctaccct ggcacctagc aaatgactca agtggggcag gacatccttg 7680

gggaagtgga atcagcgggg gggggggggga gtgtggggag agcagggtcc aggaggagag 7740

gagggctggg agaggaggtt gaccagcagc cccgacctgt cacctcccgc tctgctccaa 7800

gctgaccctg gggtgtttcc acctgaggct ggtcccctcc ctccagctct tgccctgccc 7860

tagccccttt gctctgagtg gccctgtggg aatgtatcgg gcctgattca gcttccagct 7920

taactggacc ccggtctgtc ctttgccaca tcccctctgt gtgacctggc gctccttacc 7980

tcccttctcc tgtaccatga gaataatatt tccccatgtt gtcttgagga tcaaatataa 8040

cacggctacc tggcctggcc agtgcctgcc acacaatagg gcctccctaa gggctggttc 8100

ccatcccctc tactggtccc ctgttgattc caggtggaag ccaccccgtc ccccccccagc 8160

tgtgttaggg cacccgccct gccctgccca tcacaagcac ctgcttacca gggatgactg 8220

cctcaggcag gggctgagtt cagtcatcta aaataccccc ggtcaaagaa aaatctgagg 8280

cccaatagaa ttttaaagag ttaattgagt aagaaaggat tgctgaattg ggaaacagca 8340

aactggagga ggcttcgtgc tatggtgaaa aagtgtcgga gacaaggttt atcgggtgaa 8400

tatgaaactg cagtaaggac attatttgat tggttgcact tacaaaactg cctgtttggg 8460

tttaccttgt tggaaaatcc ctggtcacgt tggtgccagt gtgagtttag ggaggtctcc 8520

gaatacaggt gagaccggaa cttagccttg cccaggtttt tgatgctgaa gagagaaaaa 8580

agtcaaagca aaagcaaatc agcttttagt gcaaaacaga agtgcaggct caggggtggg 8640

agtgcaggcg gactcagaag agccagtcgg gcccagtgga gtttggggtt cttgtctttg 8700

ctggtttatt aaattaaggt gtggagtaag cataaggatt tctgggaaga ggtggggatt 8760

tcttggaatt gggagggcaa tgcagttttg taccaaacat gggcatacat ggaacggctg 8820

tggtgcgggt gggtgtgggg tttagtgaga caaggagggt atgattgagt gtgaggcaaa 8880

acgtgggtca gacccagcgc cgagttggat ctcactggtc ttagctgaat tggccacttc 8940

ctgtttgtca ggatcctgtg ggcccatccc ctccccctgt ccctacaggt ggtttcagca 9000

actccttctg tgtctgtcat gtgaacctgc tgcctggagt tcttgtttct tctgtgacct 9060

cccagtatcc acatctcagc atggccctct gtcagctggc tttaagtttt gtttgtatct 9120

aacagaagta cccatctgat atgaccccag ttgagtttcc catagcttgc agtttcaggg 9180

ggttacagct gttctaaagg cctcgtaggt attgcctgtc caggaatgtt tcagggctgg 9240

tttttgtttt aattttgctt ttatatccac cagccccacc acatcaagaa atacacagat 9300

ttagtgccag aggttccttc catccaaacc tgggtttcct tcctcctttt ggtgaagaag 9360

gaaaaagaaa aaacaagaca atcgctcgcc cagccaagtc agcattgcgt tcatttccct 9420

aagccccatt tcctcaggag ggcttcctcc ccttacagag ttgccacggc aaccaagtca 9480

gctctgctca ggagccgccc tggacagcaa actgggctgt gctgagtcct gtccaagacg 9540

aggggagggc agggaagatt agaagccgag agcactcagc cgaccccgga atccttacga 9600

agggctgggc tgggggactg aggaaaaact ctccccccaa aacaagatga tctgtggttt 9660

aataacaggc ccagctgggt ccagaggtga cagtggagag ccgtgtaccc tgagaccagc 9720

ctgcagagga cagaggcaac atggaggtgc ctcaaggatc agtgctgagg gtcccgcccc 9780

catgccccgt cgaagaaccc cctccactgc ccatctgaga gtgcccaaga ccagcaggag 9840

gaatctcctt tgcatggtag ttgtactcaa tgctgtggag tttgagacat tatttttaaa 9900

ctttaaatag ccccacaggt aagctataag ggagaatgca gagaccacag gcattttcaa 9960

aacataagga gttttaatgt taaggagttt aaggagaatg tcaaagaaac attggccttg 10020

gagtcaaatc ctgagcttcc tgcttgatgg ttttgggcgg tgactctcgc tgtctggatt 10080

ttactttctt catctgtgaa ttaagaatga ggtggccggg cactgtggct cacgcctgta 10140

atcccaacat ttgggaggcc gaggcgggca gatcacaagg tcaggagatc gagacgatcc 10200

tgtctaacac gatgaaaccc tgtctctact aaaaatacaa aaaaaattac caggcctggt 10260

ggcaggcgcc tgtagtccca gctactcagg aggctgaggc aggagaatgg catgaaccca 10320

ggaggcagag cttgcagtga gccaagatcg caccactgca ctccagcctg ggtgagagag 10380

caagactcca tccccccaaa aaaaagaatg aggtctcttg tgtgtgcacg gcaagaaaca 10440

attttacatc atgcctcagt gcacacacaa atacatactg gtccccagtt ccttatctgc 10500

aattccataa ttcccagatc cctgcaaacc acacgttttg gtggcagctg acttcaggag 10560

taatcctgct ctgtactgac ttgagttctt tgtagaccta ccattatttt ttacatttaa 10620

tgtgaatatt tgcttgtttc actgttgaaa catgtgtggg tgtgattaca gggagcagtc 10680

cagcctctgc tgggaatggt caggaatata ccatatgcac cccgtgtcct ttctaaaata 10740

gtggaaattc tgaatgccta aacacatctg gattccagga atttacatta agggatatat 10800

atttgaaata acccacaaaa acaatactca cccctgctac gcttggtaca ctctgatatt 10860

ttcaaattga ttttcttttt aaaatgctgc ttttgaacca ataatttcat aacccaatga 10920

tgtgttgata ttcacatttt gaagacactg gtataaagtg tttgacccaa caggcatgtg 10980

gcagatggaa gtgatcactg ggatgtttcc acttccttgg cctggaaggc tcacttcatg 11040

ttggtgctga gctgaaaagg attcattcct ctccaaagca ccatggcact cccctggtgt 11100

ttcaatgttc tcaggctgcc atagtaaaat atcacaggct gggtgacttc aacatctggc 11160

ttttattttc tcacagatcc agaggcaaga agtccaaggt gaaggtgcca aaagggttgg 11220

agtctgggga ggactctctt gctggcttat ggaagctgcc tttgcactgt gtgctcacac 11280

agtcttcttg tgtccctttc tgttcttaca ataggacact agccctctaa tagaattaga 11340

gccctaccct tgtgatctca ttcagtctta attgcttcct taaaggccag atctccaaat 11400

gtagtcacct gagtttaaag cttcagcata tgaattttgg gggcacacaa ttccctctat 11460

agcactaatg actccataaa acaagtccca catcacagct gtccaggaaa attaacatgt 11520

agtcatctct tatgcaatgg ctgttatgca ctcccacact ttcctccaac cttatccttt 11580

cttctttcca actagagagc agtatcttta ttgaggatgc cattaagtat ttcaaggaaa 11640

aagtgagcac acagaatctg ctactcctgc tgactgataa tgaggcctgg aacggattcg 11700

tggctgctgc tgaactgccc aggtaagctc catggggtta cctccattgg gcactccggc 11760

gatgccaccc agctctcccc tgggctagtt ttccctgaca ggcacacctc ctccaggcag 11820

ccccctctgc tgggcttgag gatgaccttc ttggcactcc aggaagaata tttcctccat 11880

gtccttcgct ggcagtgagt agcctcaggc tgaggggata ggaagcccac aggaacaggg 11940

tcatttctgc catctgctgg tgatgggaac tttgccagtt actttctcac tttcagcctt 12000

tcttcatcaa tggagtttta ttgtgagaaa aatgagatcg tgcatgtaaa gtgcttagca 12060

taatgactga cacacagtag gtgcacagtt aacgttaaca tcttacaagc ttggtggaaa 12120

cagaaccagg gttaaggatc ttcttcttga agatgggagc ccagcaggac ttgacctttg 12180

ggacaagtca gaaaaatcct gacctaacca atgtgtgttc ctggggatgc tggctggagc 12240

ccttttttctc atctgaggaa ttccataaac acggcaggac ccttctgctg gtccaggatg 12300

ccgagaggct ggagtggagt tgcacagcgc tgggtctctt tccagctctg tctgtgtcca 12360

gtccctgggc tctgggctta tgtcagagac tggaaactgt catcagtcta ataggaatag 12420

caactcaatg tgataggagt gtggtgaagg ccttagaggc aactccaggt caaaggtggg 12480

gaaccaacac caagatcctg cccaaaggcc cagagagacc gggatcagcg tcagagcctg 12540

gagtcaggat ggagcaagag tcagccttgg ttgtaggaca agcaggaagg ctggggcacc 12600

agggctggga ctagggtgtg gaaagagagg caccaagggc ttgaaactta aggaggtcat 12660

gaacttgcag aggacatgtg agtgggagag ggatatttct tccctgtctg gatgatccca 12720

acactcatgg gcatataggg tcatggttgc ctgtgtctct cacaccacgc cttggaactg 12780

gcaagttctg ggctaccctt tgagaccttc ttctcttcta cacagagaaa cccctgacat 12840

tgacaagcag tatgtcttag tgaccatttt catagtagaa ttagttgctg ccaatttgtg 12900

taatttcagg gatactgagc agactcacaa cttcccaacc aaggaggaaa acacttcctc 12960

taccatcttg tccaaattca ggtcttttca gcattagcaa tttatatagg tggttctgaa 13020

agtgttttga atcttctaga ggttccataa aattgcaaat ggccttggtg tgcacacagg 13080

tgaagctgtc actactaagg catcagttag gctggtgaca cctgcgagtg agacctggaa 13140

ggttgggggt gcaggtggta ggtcaggagg cagtaaggtg gctggagcgt ccatgtggag 13200

ccagaatgaa tagccagatc tcccactcca gtcagctggg gcagtggcca gaaccagtag 13260

ccttcagcca ggtgaaaggg catgaggcat tggaagggag cagatgccag gcaaagtgaa 13320

ctcctgtctc tccggggttt tgtttttgtt tgaattcaaa gtactcagag atagccagac 13380

tgcaatgtct gagggcaccc ttacctttga caccacctgc aaatttaagg ggatttctaa 13440

atccatcctt tgattttgta attcactgga aggactcaca taactcactg aaaactgcta 13500

tttcacaatt gtggttgatc acacggaaag aacacagatt aaaatcagcc taagaaagag 13560

acacacgggg cagagtttgg gagggtttta agtgtgaagc ttcattgtcc tcaggacgct 13620

gtgttctcct gtgtgaatgt gggacaaaac acatgcggtg ttgccaacca gggaagctca 13680

cccagttaag gaaaaattcc tgtgaatcac attaaaccag aaatgaagcc ttttttcagg 13740

attgttgtta caggggaggg agactgagcc cagctccaaa tatagtaaag acagaggggg 13800

agtcacagcc aacaccaggg tgggggcggg agatggaaca ggactgatag gagacaccag 13860

agtggggggt tcctgctaaa ttggcctaac aggattctca ctaaaggcag gtcagacact 13920

cacccatcaa tggtgggggt gaagagcata atcagatagc aaagcgtaat cagacagcaa 13980

gggggggaaga ccctccctaa actgacttgg ggagattctt gctgagctgg gtggtgcagg 14040

tccagcaagc agtgggtggc tgtggaaggc caaggtcggc gcctagtgga gaagaggctc 14100

agaagagccc agctggagtt ggtcaaggag aaagtccttc tttctcaacc catgccttag 14160

tgtccagagt atctgctggg gctggatcac aagctgccct catggctgac ctggagtctc 14220

cagcccctcc ctgaggtcta acccctttag tccccgggtc ctctgggatc aggaaagaca 14280

ccaaatagcc ccaaacccca tcatccatca gattcctata cggtcccgtg gccaaatcac 14340

caggcaaaga cagatgttcc taccaggcag gacattccag gggcctggag atcacttccc 14400

aggagctgag gacaaaggga aggcctctct ttgggtaaag ttcatgcttc actttcctgc 14460

catcctggga ataaggtctc tttgtctcac tctcactgct ctttgttcat ctgcagagtt 14520

ttccctctcc aaacactttg gcagtcacgg tgttgacctg cccttgaatg aggaggcatc 14580

tttatcaaac acctaccatg aaagagcatc tgagatgcct ttaagatatt tatttccata 14640

tggaataaat attgaggagt atctatgatg aacaaaatgt gtttgagttt gaaagataat 14700

taattccatt tgtaaaattt gtttctattt gatcgatagt gaaagctctg caatttacac 14760

aggatagaga tcacatggag ctcatttcac agacagggaa actgcatttc ttttttttt 14820

ttttttttt gagttggagt cttgctctgt cgcccaagct ggagtgcagt ggcgcgatct 14880

cggctcactg caagctctgc ctcccggttc aagcaattct cctgcctcag cctcctgagt 14940

agctgggact acaggcgccc accaccacgc ccggctaatt ttttgaattt ttggtagaga 15000

cagggtttca ccgtattagt caggatggtc tcaatctcct gaccttgtga tccacccgcc 15060

ttggcctccc aaagtgctgg gattacaggt gtgagccacc acaccgagcc aaaactgcat 15120

ttcttaatcc tttaaccttt ccttgtgcag gaatgaggca gatgagctcc gtaaagctct 15180

ggacaacctt gcaagacaaa tgatcatgaa agacaaaaac tggcacgata aaggccagca 15240

gtacagaaac tggtttctga aagagtttcc tcggttgaaa agtgagcttg aggataacat 15300

aagaaggctc cgtgcccttg cagatggggt tcagaaggtc cacaaaggca ccaccatcgc 15360

caatgtggtg tctggctctc tcagcatttc ctctggcatc ctgaccctcg tcggcatggg 15420

tctggcaccc ttcacagagg gaggcagcct tgtactcttg gaacctggga tggagttggg 15480

aatcacagcc gctttgaccg ggattaccag cagtaccatg gactacggaa agaagtggtg 15540

gacacaagcc caagcccacg acctggtcat caaaagcctt gacaaattga aggaggtgag 15600

ggagtttttg ggtgagaaca tatccaactt tctttcctta gctggcaata cttaccaact 15660

cacacgaggc attgggaagg acatccgtgc cctcagacga gccagagcca atcttcagtc 15720

agtaccgcat gcctcagcct cacgcccccg ggtcactgag ccaatctcag ctgaaagcgg 15780

tgaacaggtg gagagggtta atgaacccag catcctggaa atgagcagag gagtcaagct 15840

cacggatgtg gcccctgtaa gcttctttct tgtgctggat gtagtctacc tcgtgtacga 15900

atcaaagcac ttacatgagg gggcaaagtc agagacagct gaggagctga agaaggtggc 15960

tcaggagctg gaggagaagc taaacattct caacaataat tataagattc tgcaggcgga 16020

ccaagaactg tgaccacagg gcagggcagc caccaggaga gatatgcctg gcaggggcca 16080

ggacaaaatg caaacttttt ttttttctg agacagagtc ttgctctgtc gccaagttgg 16140

agtgcaatgg tgcgatctca gctcactgca agctctgcct cccgtgttca agcgattctc 16200

ctgccttggc ctcccaagta gctgggacta caggcgccta ccaccatgcc cagctaattt 16260

ttgtattttt aatagagatg gggtttcacc atgttggcca ggatggtctc gatctcctga 16320

cctcttgatc tgcccacctt ggcctcccaa agtgctggga ttacaggcgt gagccatcgc 16380

ttttgaccca aatgcaaaca ttttattagg gggataaaga gggtgaggta aagtttatgg 16440

aactgagtgt tagggacttt ggcatttcca tagctgagca cagcagggga ggggttaatg 16500

cagatggcag tgcagcaagg agaaggcagg aacattggag cctgcaataa gggaaaaatg 16560

ggaactggag agtgtgggga atgggaagaa gcagtttact ttagactaaa gaatatattg 16620

gggggccggg tgtagtggct catgcctgta atccgagcac tttgggaggc caaggcgggc 16680

ggatcacgag gtcaggagat cgagaccatc ctggctaaca cagtgaaacc ccgtctctac 16740

taaaaatаca aaaaattagc cgggcatggt ggcgggcgcc tgtagttcca gctaactggg 16800

cggctgaggc aggagaatgg cgtgaacctg ggaggtggag cttgcagtga gccgagatat 16860

cgccactgca ctccagcctg ggtgacagag cgagactcca tctcaaaaaa aaaaaaaaaa 16920

agaatatatt gacggaagaa tagagaggag gcttgaagga accagcaatg agaaggccag 16980

gaaaagaaag agctgaaaat ggagaaagcc caagagttag aacagttgga tacaggagaa 17040

gaaacagcgg ctccactaca gacccagccc caggttcaat gtcctccgaa gaatgaagtc 17100

tttccctggt gatggtcccc tgccctgtct ttccagcatc cactctccct tgtcctcctg 17160

ggggcatatc tcagtcaggc agcggcttcc tgatgatggt cattggggtg gttgtcatgt 17220

gatgggtccc ctccaggtta ctaaagggtg catgtcccct gcttgaacac tgaagggcag 17280

gtggtgggcc atggccatgg tccccagctg aggagcaggt gtccctgaga acccaaactt 17340

cccagagagt atgtgagaac caaccaatga aaacagtccc atcgctctta cccggtaagt 17400

aaacagtcag aaaattagca tgaaagcagt ttagcattgg gaggaagctc agatctctag 17460

agctgtcttg tcgccgccca ggattgacct gtgtgtaagt cccaataaac tcacctactc 17520

atcaagctgg acttgttcga gtcattcttt ggtctctcag ctctttccaa gctttggggg 17580

ccatcagtct caagtttttc tcgtaatggt ggtgatggtg gttgtgatgg cagcagagtg 17640

gtgggggcct tggcaagtgg tcggtgctct tccagaccag gggacaccga tggaccgatg 17700

aagttccagg ggaacttgaa gtgctgtgtt ggaaagaggt taatttggga agaaaggaaa 17760

aatgaaagga gatgccagga acaggtcaag gaaccttgag gtgtgtccag gagttcaacc 17820

ccgcttgtgg tcacgagacc tcgcctctct gagcctcagt ttcctcatca gctgtagaag 17880

ggtacctgga caaggtgatg tctcaggtcc acccagctct ccccatcttg tgtcctggag 17940

acttgggtcc aatcagcact gactgatggc tgtgcctttg tggtgccgat ggaggctccc 18000

ctgggctctg ggtgcctgac ttcccttcct catgatcctt cttccagggt ctcgggaaac 18060

gaggcttcca tggcccctcc tgcttgctca ctggactctc actttcccag ctggtcattt 18120

ccctgagacc tcaaaacccc accaacccca ctggggcacc cacagaaagc ttgtacatgt 18180

ctggctctgg ctgagcacag gtgtggtttc catctgcgag tcagagcccg ggattgacat 18240

gggacgctcg aggctgacta gtgtcagagg ggcctgtgtg cagattggga gaagattatc 18300

gagtaataga ggggcaaaga gggacatcca gacagcaaac acccccatcc agtctgtcct 18360

cacgttttgc ccagactcct gcaagaactt ccagaatggt cttccatgtg caactgcccg 18420

tccctgccca tgtcctggat cattctccac actgcgccag gttgggcttt aacaagatca 18480

tgttttgggt ttttgggggt tttttgtttg tttgtttggt ctcactctgt tgtgaggctg 18540

gcgtcccgtg gcatgagcat ggctcactgc atcttggacc tcccggcctc aaactaccct 18600

tccaccttga ccccctgagt agctgggacc atccgtgtgt gccacattgc ccaggctggt 18660

ctcaaactcc tgagttcagg tgatctgttc gccttggcat tccaatgggc tgcaattaca 18720

gacacgagcc accgtgccca cctaagaaca tagatttgat cgagcaccca cttctgacca 18780

ttcaatggct tcccattact cttagcacaa agatgtaggc catgatgctg cctaaagtag 18840

cctgttgcgg cctggggtcc tgtgaaggaa gagccagagg caacgttctg gtgcagaggg 18900

tttctaggaa gtgattctag gagcagaact gaggatccag gagggaagga ggaaacgttg 18960

atacaagaag tttttgaatg ggccatccat atgggcaatg agaccttctg aggtgccttc 19020

aaggagcgtc ctcagaatct ttgtttccag ggaggagaca tggaggcctt tatccactgc 19080

tttagctgtg tcccaggggt tctggtacat tgtgtctttg ttctcattgg tttcaaagaa 19140

cttcttgatt tctgccttaa ttttgttatt tacccagtaa tcattcagga acacgttgtt 19200

caatttccat gtagttgtgc ggtttttagt gagtttctta atcctgagtt ctaatttgat 19260

tgcactgtgg tctgagacac tgtttgttat gatttccatt cttttgcatt tgctgaggaa 19320

tgttttactt ccaattatgt ggtcgacttt agaataagtg ttatacggtg ctgagaagaa 19380

agtatattct gttgatttgg gacggagagt tctgtagatg tctgttaggt ccactcagtc 19440

cagggctgag ttcaagtcct gaacatcctt gttaattttc tgtctcgttg acctgtctaa 19500

tattgacagt ggggtgttaa agtctcccac tgctattgtg tgggagtcta agtctctttg 19560

taggtctcta agaacttgtt ttatgaatct gcgtgctccc gtattgggtg catatatatt 19620

taggatagtt agctcttctt gttgcactga tgtttgttgg tttaaaagat ctttttgat 19680

ctttgttggt ttaaagtctg ttttatcaga gactaggatt gcaacccctg ctttttgtt 19740

tgtttgtttg tttgtttgtt ttgctttcca tttgcttggt aaatgttcct ccatcccttt 19800

attttcagcc tatgtgtgtt tttgcacatg agatgggtct cctgaataca gtacatcaac 19860

gggtcttgac tttatccaat ttgccagtct gtctgtttta attggggcat ttagcccatt 19920

tacatttaag gttcatattg ttatgtgtga atttgatcct gtcatcatga tgctagctga 19980

ttattttgca cattagttga tgcagtttct tcatggtatc attggtcttt atattttggt 20040

gtggttttgc agtgtctggt actggttttt cctttccata tttagtgctt ccttcaggag 20100

ctcatgtaag gccggcctgg tggtgacaaa atccctcagc atttgcttgt ctggaaagga 20160

ttttatttct cctttgctta tgaagcttag tttggctgga tatgaaattc tgggttgaaa 20220

attcttttct ttaagaatgt tgaatattgg tccccactct cttccagctt atatagggtt 20280

tctgcagaga gatccactgt tagtctgatg ggcttccctt cgtaggtaac gtgatctttc 20340

tctctggctg cccttaacat tttttccttc gtttcaacct tggagaatct gatgattatg 20400

tgtcttgggg ttgctcttct tgaagagtat cttagtggtg ttctctgtat ttcctgaatt 20460

tgaatgttgg cctggcttgc tggttgggga agttctcctg gataatatcc taaagtgtgt 20520

tttccagctt gtttccgttc tccccatcac tttcaggtac accaatcaat tgtaggttta 20580

atcttttcac atagtcccat atttcttgga ggctttattt gttccattgt cattcttttt 20640

tctctaattt tgtcttcaca cattgtttca gtaagttgat cttcaatctt tgatattccg 20700

cttgatcaat ttggctattg atagttgtgt atccttcacg aagttctcat gctgtgtttt 20760

tcagctccat caggtcattt acgttcttct ctaaactggt tattctagtt agcagctcct 20820

gtaacctttc atcaaggttc ttagcttcct tgcattgggt tacaacatgc tcctttagct 20880

cagaggagtt tctcattacc catcttctga agcctacttc tgtcaattcg tcaaattcat 20940

tctccatcca gttttgtgcc cttgctggag aggagttgca atcatttgga gaagagacat 21000

<210> 10
<211> 23
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Đoạn mồi

<400> 10
gctactcctg ctgactgata atg 23

<210> 11
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Đoạn mồi

<400> 11
aaggttgtcc agagctttac g 21

<210> 12
<211> 23
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mẫu dò

<400> 12
tgcccaggaa tgaggcagat gag 23

<210> 13
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 13
gttcaaaagc agcatt 16

<210> 14
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 14
aagatatacc gaggaa 16

<210> 15
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 15
tcccctggca gagact 16

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

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 16
tcgctccagc ttcctc 16

<210> 17
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 17
ttactttgag gatctc 16

<210> 18
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 18
actgctggcc tttatc 16

<210> 19
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 19
ggagccttct tatgtt 16

<210> 20
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 20
ggtgcctttg tggacc 16

<210> 21
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 21
agacccatgc cgacga 16

<210> 22
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 22
agcggctgtg attccc 16

<210> 23
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 23
ctttccgtag tccatg 16

<210> 24
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 24
acccaaaaac tccctc 16

<210> 25
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 25
gcacggatgt ccttcc 16

<210> 26
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 26
gattggctca gtgacc 16

<210> 27
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 27
tgggttcatt aaccct 16

<210> 28
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 28
acgaggtaga ctacat 16

<210> 29
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 29
ttcttggtcc gcctgc 16

<210> 30
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 30
aatgtttgca tttggg 16

<210> 31
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 31
gtgctcagct atggaa 16

<210> 32
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 32
tagtctaaag taaact 16

<210> 33
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 33
gctggttcct tcaagc 16

<210> 34
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 34
cattcttcgg aggaca 16

<210> 35
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 35
tcaggaagcc gctgcc 16

<210> 36
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 36
acctgccctt cagtgt 16

<210> 37
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 37
ctgtttactt accggg 16

<210> 38
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 38
tcaatcctgg gcggcg 16

<210> 39
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 39
catgattgca aagctg 16

<210> 40
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 40
gctttgtgaa cccatc 16

<210> 41
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 41
caagcccagt ccaatt 16

<210> 42
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 42
gatgtttgtc ttctgg 16

<210> 43
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 43
gccagtgtgt attgca 16

<210> 44
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 44
acaaattgtg ggatca 16

<210> 45
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 45
ctaggtgcca gggtag 16

<210> 46
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 46
cccccccccc gctgat 16

<210> 47
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 47
gggccactca gagcaa 16

<210> 48
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 48
gtggcaaagg acagac 16

<210> 49
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 49
ccctattgtg tggcag 16

<210> 50
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 50
tttttctttg accggg 16

<210> 51
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 51
cgaagcctcc tccagt 16

<210> 52
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 52
cacccgataa accttg 16

<210> 53
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 53
aggcagtttt gtaagt 16

<210> 54
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 54
attcggagac ctccct 16

<210> 55
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 55
cctgggcaag gctaag 16

<210> 56
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 56
ttactccaca ccttaa 16

<210> 57
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 57
tttggtacaa aactgc 16

<210> 58
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 58
tgtctcacta aacccc 16

<210> 59
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 59
gaccagtgag atccaa 16

<210> 60
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 60
accacctgta gggaca 16

<210> 61
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 61
gggtacttct gttaga 16

<210> 62
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 62
cagctgtaac cccctg 16

<210> 63
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 63
cagccctgaa acattc 16

<210> 64
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 64
gcgattgtct tgtttt 16

<210> 65
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 65
gccgtggcaa ctctgt 16

<210> 66
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 66
gggtcggctg agtgct 16

<210> 67
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 67
acctccatgt tgcctc 16

<210> 68
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 68
gctggtcttg ggcact 16

<210> 69
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 69
cttatagctt acctgt 16

<210> 70
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 70
gagtcaccgc ccaaaa 16

<210> 71
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 71
ttgccgtgca cacaca 16

<210> 72
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 72
gtttgcaggg atctgg 16

<210> 73
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 73
caaagaactc aagtca 16

<210> 74
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 74
actgctccct gtaatc 16

<210> 75
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 75
tgtgtttagg cattca 16

<210> 76
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 76
gttatgaaat tattgg 16

<210> 77
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 77
atgcctgttg ggtcaa 16

<210> 78
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 78
gcaccaacat gaagtg 16

<210> 79
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 79
acccttttgg cacctt 16

<210> 80
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 80
ttctattaga gggcta 16

<210> 81
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 81
gctttaaact caggtg 16

<210> 82
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 82
gttttatgga gtcatt 16

<210> 83
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 83
gtgcataaca gccatt 16

<210> 84
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 84
agatataccg aggaat 16

<210> 85
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 85
ggatcccacc tccagt 16

<210> 86
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 86
actcccacac caagga 16

<210> 87
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 87
tactttgagg atctcc 16

<210> 88
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 88
ctgctggcct ttatcg 16

<210> 89
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 89
gagccttctt atgtta 16

<210> 90
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 90
gtgcctttgt ggacct 16

<210> 91
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 91
gacccatgcc gacgag 16

<210> 92
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 92
gcggctgtga ttccca 16

<210> 93
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 93
tttccgtagt ccatgg 16

<210> 94
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 94
acctccttca atttgt 16

<210> 95
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 95
cacggatgtc cttccc 16

<210> 96
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 96
attggctcag tgaccc 16

<210> 97
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 97
gggttcatta accctc 16

<210> 98
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 98
cgaggtagac tacatc 16

<210> 99
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 99
tcttggtccg cctgca 16

<210> 100
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 100
tgtttgcatt tgggtc 16

<210> 101
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 101
tgctcagcta tggaaa 16

<210> 102
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 102
agtctaaagt aaactg 16

<210> 103
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 103
ctggttcctt caagcc 16

<210> 104
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 104
attcttcgga ggacat 16

<210> 105
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 105
aggaagccgc tgcctg 16

<210> 106
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 106
tgcccttcag tgttca 16

<210> 107
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 107
tgtttactta ccgggt 16

<210> 108
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 108
caatcctggg cggcga 16

<210> 109
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 109
atgattgcaa agctgg 16

<210> 110
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 110
aacccatctg agctgt 16

<210> 111
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 111
gcccagtcca attgtg 16

<210> 112
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 112
actccatgca gcaagg 16

<210> 113
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 113
gtctgcgatg tgcaga 16

<210> 114
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 114
tgtgggatca aatgtg 16

<210> 115
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 115
taggtgccag ggtagg 16

<210> 116
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 116
ccccccccg ctgatt 16

<210> 117
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 117
ggccactcag agcaaa 16

<210> 118
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 118
ggcaaaggac agaccg 16

<210> 119
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 119
ccaggccagg tagccg 16

<210> 120
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 120
gggtatttta gatgac 16

<210> 121
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 121
gaagcctcct ccagtt 16

<210> 122
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 122
acccgataaa ccttgt 16

<210> 123
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 123
ggcagttttg taagtg 16

<210> 124
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 124
ttcggagacc tcccta 16

<210> 125
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 125
ctgggcaagg ctaagt 16

<210> 126
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 126
tactccacac cttaat 16

<210> 127
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 127
ttggtacaaa actgca 16

<210> 128
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 128
gtctcactaa acccca 16

<210> 129
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 129
accagtgaga tccaac 16

<210> 130
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 130
ggatgggccc acagga 16

<210> 131
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 131
ggtacttctg ttagat 16

<210> 132
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 132
agctgtaacc ccctga 16

<210> 133
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 133
agccctgaaa cattcc 16

<210> 134
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 134
cgattgtctt gttttt 16

<210> 135
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 135
ccgtggcaac tctgta 16

<210> 136
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 136
gtcggctgag tgctct 16

<210> 137
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 137
ccatgttgcc tctgtc 16

<210> 138
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 138
ctggtcttgg gcactc 16

<210> 139
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 139
tatagcttac ctgtgg 16

<210> 140
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 140
gtcaccgccc aaaacc 16

<210> 141
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 141
gccgtgcaca cacaag 16

<210> 142
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 142
ggatctggga attatg 16

<210> 143
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 143
aaagaactca agtcag 16

<210> 144
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 144
tgctccctgt aatcac 16

<210> 145
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 145
gtgtttaggc attcag 16

<210> 146
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 146
atgaaattat tggttc 16

<210> 147
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 147
tgcctgttgg gtcaaa 16

<210> 148
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 148
caccaacatg aagtga 16

<210> 149
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 149
ccctttttggc accttc 16

<210> 150
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 150
tctattagag ggctag 16

<210> 151
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 151
ctttaaactc aggtga 16

<210> 152
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 152
ttatggagtc attagt 16

<210> 153
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 153
tgcataacag ccattg 16

<210> 154
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 154
cccaagatat accgag 16

<210> 155
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 155
gaatcttccc ctggca 16

<210> 156
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 156
caccctcgct ccagct 16

<210> 157
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 157
cagcccagtc accgag 16

<210> 158
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 158
tgtactgctg gccttt 16

<210> 159
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 159
cacggagcct tcttat 16

<210> 160
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 160
ggtggtgcct ttgtgg 16

<210> 161
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 161
gccagaccca tgccga 16

<210> 162
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 162
caaagcggct gtgatt 16

<210> 163
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 163
cttctttccg tagtcc 16

<210> 164
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 164
gttctcaccc aaaaac 16

<210> 165
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 165
gagggcacgg atgtcc 16

<210> 166
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 166
tgagattggc tcagtg 16

<210> 167
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 167
tgctgggttc attaac 16

<210> 168
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 168
gtaagtgctt tgattc 16

<210> 169
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 169
cagttcttgg tccgcc 16

<210> 170
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 170
tcaccctctt tatccc 16

<210> 171
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 171
gctgtgctca gctatg 16

<210> 172
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 172
tctttagtct aaagta 16

<210> 173
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 173
taactcttgg gctttc 16

<210> 174
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 174
cttcattctt cggagg 16

<210> 175
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 175
tcatcaggaa gccgct 16

<210> 176
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 176
ggccatggcc caccac 16

<210> 177
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 177
agcttcctcc caatgc 16

<210> 178
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 178
aggtcaatcc tgggcg 16

<210> 179
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 179
tctcatgatt gcaaag 16

<210> 180
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 180
gtctcagcag tcaaaa 16

<210> 181
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 181
ttggttccta gaagaa 16

<210> 182
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 182
actgagggta tatgaa 16

<210> 183
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 183
gtgtgataac tagctg 16

<210> 184
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 184
ttttgttgca cccttg 16

<210> 185
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 185
gtcatttgct aggtgc 16

<210> 186
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 186
tggtcaacct cctctc 16

<210> 187
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 187
atacattccc acaggg 16

<210> 188
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 188
agggaggtaa ggagcg 16

<210> 189
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 189
aggccctatt gtgtgg 16

<210> 190
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 190
attgggcctc agattt 16

<210> 191
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 191
gcacgaagcc tcctcc 16

<210> 192
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 192
attcacccga taaacc 16

<210> 193
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 193
aacccaaaca ggcagt 16

<210> 194
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 194
tgtattcgga gacctc 16

<210> 195
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 195
aaacctgggc aaggct 16

<210> 196
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 196
atgcttactc cacacc 16

<210> 197
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 197
cccatgtttg gtacaa 16

<210> 198
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 198
ccttgtctca ctaaac 16

<210> 199
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 199
ctaagaccag tgagat 16

<210> 200
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 200
gaaaccacct gtaggg 16

<210> 201
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 201
gatgggtact tctgtt 16

<210> 202
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 202
ttagaacagc tgtaac 16

<210> 203
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 203
gggctggtgg atataa 16

<210> 204
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 204
cgagcgattg tcttgt 16

<210> 205
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 205
gttgccgtgg caactc 16

<210> 206
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 206
gagtttttcc tcagtc 16

<210> 207
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 207
gaggcacctc catgtt 16

<210> 208
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 208
caaaggagat tcctcc 16

<210> 209
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 209
ctcccttata gcttac 16

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

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 210
cgagagtcac cgccca 16

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

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 211
ttcttgccgt gcacac 16

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

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 212
cgtgtggttt gcaggg 16

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

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 213
taggtctaca aagaac 16

<210> 214
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 214
tggactgctc cctgta 16

<210> 215
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 215
agatgtgttt aggcat 16

<210> 216
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 216
catcattggg ttatga 16

<210> 217
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 217
cacatgcctg ttgggt 16

<210> 218
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 218
ttttcagctc agcacc 16

<210> 219
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 219
agactccaac cctttt 16

<210> 220
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 220
taattctatt agaggg 16

<210> 221
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 221
tgaagcttta aactca 16

<210> 222
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 222
gacttgtttt atggag 16

<210> 223
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 223
ggagtgcata acagcc 16

<210> 224
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 224
ccccaagata taccga 16

<210> 225
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 225
ggaatcttcc cctggc 16

<210> 226
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 226
gcaccctcgc tccagc 16

<210> 227
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 227
gcagcccagt caccga 16

<210> 228
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 228
ctgtactgct ggcctt 16

<210> 229
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 229
gcacggagcc ttctta 16

<210> 230
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 230
tggtggtgcc tttgtg 16

<210> 231
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 231
tgccagaccc atgccg 16

<210> 232
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 232
cggtcaaagc ggctgt 16

<210> 233
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 233
acttctttcc gtagtc 16

<210> 234
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 234
atatgttctc acccaa 16

<210> 235
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 235
tgagggcacg gatgtc 16

<210> 236
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 236
cagctgagat tggctc 16

<210> 237
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 237
atgctgggtt cattaa 16

<210> 238
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 238
atgtaagtgc tttgat 16

<210> 239
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 239
acagttcttg gtccgc 16

<210> 240
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 240
ctcaccctct ttatcc 16

<210> 241
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 241
ctgccatctg cattaa 16

<210> 242
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 242
ccccccaata tattct 16

<210> 243
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 243
gttctaactc ttgggc 16

<210> 244
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 244
acttcattct tcggag 16

<210> 245
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 245
atcatcagga agccgc 16

<210> 246
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 246
tggccatggc ccacca 16

<210> 247
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 247
gagcttcctc ccaatg 16

<210> 248
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 248
atgagtaggt gagttt 16

<210> 249
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 249
aatctcatga ttgcaa 16

<210> 250
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 250
tgtctcagca gtcaaa 16

<210> 251
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 251
tttggttcct agaaga 16

<210> 252
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 252
acaactgagg gtatat 16

<210> 253
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 253
agcatgtgtg ataact 16

<210> 254
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 254
tacctgggtc catggt 16

<210> 255
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 255
gagtcatttg ctaggt 16

<210> 256
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 256
gctggtcaac ctcctc 16

<210> 257
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 257
gatacattcc cacagg 16

<210> 258
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 258
aagggaggta aggagc 16

<210> 259
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 259
gaggccctat tgtgtg 16

<210> 260
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 260
tattgggcct cagatt 16

<210> 261
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 261
agcacgaagc ctcctc 16

<210> 262
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 262
tcatattcac ccgata 16

<210> 263
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 263
taaacccaaa caggca 16

<210> 264
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 264
ctgtattcgg agacct 16

<210> 265
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 265
caaaaacctg ggcaag 16

<210> 266
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 266
tatgcttact ccacac 16

<210> 267
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 267
tgcccatgtt tggtac 16

<210> 268
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 268
ctccttgtct cactaa 16

<210> 269
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 269
gctaagacca gtgaga 16

<210> 270
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 270
tgaaaccacc tgtagg 16

<210> 271
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 271
agatgggtac ttctgt 16

<210> 272
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 272
ctttagaaca gctgta 16

<210> 273
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 273
ttcttgatgt ggtggg 16

<210> 274
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 274
gcgagcgatt gtcttg 16

<210> 275
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 275
ggttgccgtg gcaact 16

<210> 276
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 276
gggagagttt ttcctc 16

<210> 277
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 277
tgaggcacct ccatgt 16

<210> 278
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 278
gcaaaggaga ttcctc 16

<210> 279
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 279
tctcccttat agctta 16

<210> 280
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 280
gcgagagtca ccgccc 16

<210> 281
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 281
tttcttgccg tgcaca 16

<210> 282
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 282
agctgccacc aaaacg 16

<210> 283
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 283
gtaggtctac aaagaa 16

<210> 284
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 284
ctggactgct ccctgt 16

<210> 285
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 285
cagatgtgtt taggca 16

<210> 286
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 286
acatcattgg gttatg 16

<210> 287
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 287
ccacatgcct gttggg 16

<210> 288
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 288
gaatcctttt cagctc 16

<210> 289
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 289
cagactccaa cccttt 16

<210> 290
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 290
ctaattctat tagagg 16

<210> 291
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 291
gctgaagctt taaact 16

<210> 292
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 292
gtgggacttg ttttat 16

<210> 293
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 293
gggagtgcat aacagc 16

<210> 294
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 294
tccccaagat ataccg 16

<210> 295
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 295
aggaatcttc ccctgg 16

<210> 296
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 296
tgcaccctcg ctccag 16

<210> 297
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 297
agcagcccag tcaccg 16

<210> 298
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 298
tctgtactgc tggcct 16

<210> 299
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 299
ggcacggagc cttctt 16

<210> 300
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 300
atggtggtgc ctttgt 16

<210> 301
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 301
gtgccagacc catgcc 16

<210> 302
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 302
ccggtcaaag cggctg 16

<210> 303
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 303
cacttctttc cgtagt 16

<210> 304
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 304
gatatgttct caccca 16

<210> 305
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 305
ctgagggcac ggatgt 16

<210> 306
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 306
tcagctgaga ttggct 16

<210> 307
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 307
gatgctgggt tcatta 16

<210> 308
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 308
tcatgtaagt gctttg 16

<210> 309
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 309
cacagttctt ggtccg 16

<210> 310
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 310
tacctcaccc tcttta 16

<210> 311
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 311
actgccatct gcatta 16

<210> 312
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 312
gccccccaat atattc 16

<210> 313
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 313
tgttctaact cttggg 16

<210> 314
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 314
gacttcattc ttcgga 16

<210> 315
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 315
catcatcagg aagccg 16

<210> 316
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 316
atggccatgg cccacc 16

<210> 317
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 317
tgagcttcct cccaat 16

<210> 318
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 318
gatgagtagg tgagtt 16

<210> 319
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 319
gaatctcatg attgca 16

<210> 320
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 320
agatgggcac ccccaa 16

<210> 321
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 321
ttccgggaag tgactt 16

<210> 322
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 322
aacaccaatt agtaca 16

<210> 323
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 323
caatgaccag ggcctg 16

<210> 324
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 324
agcctacctg ggtcca 16

<210> 325
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 325
tgagtcattt gctagg 16

<210> 326
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 326
gaggtgacag gtcggg 16

<210> 327
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 327
cgatacattc ccacag 16

<210> 328
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 328
atggtacagg agaagg 16

<210> 329
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 329
ggaggcccta ttgtgt 16

<210> 330
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 330
ctattgggcc tcagat 16

<210> 331
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 331
atagcacgaa gcctcc 16

<210> 332
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 332
ttcatattca cccgat 16

<210> 333
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 333
gtaaacccaa acaggc 16

<210> 334
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 334
cctgtattcg gagacc 16

<210> 335
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 335
atcaaaaacc tgggca 16

<210> 336
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 336
ttatgcttac tccaca 16

<210> 337
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 337
atgcccatgt ttggta 16

<210> 338
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 338
cctccttgtc tcacta 16

<210> 339
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 339
agctaagacc agtgag 16

<210> 340
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 340
ctgaaaccac ctgtag 16

<210> 341
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 341
cagatgggta cttctg 16

<210> 342
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 342
gcctttagaa cagctg 16

<210> 343
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 343
atttcttgat gtggtg 16

<210> 344
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 344
ggcgagcgat tgtctt 16

<210> 345
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 345
tggttgccgt ggcaac 16

<210> 346
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 346
atcatcttgt tttggg 16

<210> 347
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 347
ttgaggcacc tccatg 16

<210> 348
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 348
atgcaaagga gattcc 16

<210> 349
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 349
ttctccctta tagctt 16

<210> 350
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 350
agcgagagtc accgcc 16

<210> 351
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 351
gtttcttgcc gtgcac 16

<210> 352
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 352
gtcagctgcc accaaa 16

<210> 353
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 353
ggtaggtcta caaaga 16

<210> 354
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 354
gaggctggac tgctcc 16

<210> 355
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 355
ccagatgtgt ttaggc 16

<210> 356
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 356
cacatcattg ggttat 16

<210> 357
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 357
gccacatgcc tgttgg 16

<210> 358
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 358
gagaggaatg aatcct 16

<210> 359
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 359
gagtcctccc cagact 16

<210> 360
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 360
gctctaattc tattag 16

<210> 361
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 361
tgctgaagct ttaaac 16

<210> 362
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 362
tgtgggactt gtttta 16

<210> 363
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 363
gtgggagtgc ataaca 16

<210> 364
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 364
gtccccaaga tatacc 16

<210> 365
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 365
ccaaggaatc ttcccc 16

<210> 366
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 366
ttgcaccctc gctcca 16

<210> 367
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 367
gtgccagcag cccagt 16

<210> 368
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 368
ttctgtactg ctggcc 16

<210> 369
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 369
gggcacggag ccttct 16

<210> 370
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 370
gatggtggtg cctttg 16

<210> 371
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 371
ggtgccagac ccatgc 16

<210> 372
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 372
cccggtcaaa gcggct 16

<210> 373
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 373
ccacttcttt ccgtag 16

<210> 374
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 374
agttggatat gttctc 16

<210> 375
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 375
tctgagggca cggatg 16

<210> 376
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 376
ttcagctgag attggc 16

<210> 377
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 377
ggatgctggg ttcatt 16

<210> 378
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 378
ctcatgtaag tgcttt 16

<210> 379
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 379
gtcacagttc ttggtc 16

<210> 380
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 380
ttacctcacc ctcttt 16

<210> 381
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 381
cactgccatc tgcatt 16

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

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 382
ggccccccaa tatatt 16

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

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 383
ctgttctaac tcttgg 16

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

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 384
agacttcatt cttcgg 16

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

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 385
ccatcatcag gaagcc 16

<210> 386
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 386
ggaccatggc catggc 16

<210> 387
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 387
gatctgagct tcctcc 16

<210> 388
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 388
tgatgagtag gtgagt 16

<210> 389
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 389
tgaatctcat gattgc 16

<210> 390
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 390
gtgtggcctg gccata 16

<210> 391
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 391
cggttggtca attccg 16

<210> 392
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 392
cagaggctat caacaa 16

<210> 393
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 393
gttctgacaa tgacca 16

<210> 394
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 394
aggaggtgag cctacc 16

<210> 395
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 395
ttgagtcatt tgctag 16

<210> 396
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 396
gggaggtgac aggtcg 16

<210> 397
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 397
cccgatacat tcccac 16

<210> 398
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 398
catggtacag gagaag 16

<210> 399
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 399
gggaggccct attgtg 16

<210> 400
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 400
tctattgggc ctcaga 16

<210> 401
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 401
catagcacga agcctc 16

<210> 402
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 402
tttcatattc acccga 16

<210> 403
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 403
ggtaaaccca aacagg 16

<210> 404
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 404
acctgtattc ggagac 16

<210> 405
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 405
gcatcaaaaa cctggg 16

<210> 406
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 406
cttatgctta ctccac 16

<210> 407
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 407
tatgcccatg tttggt 16

<210> 408
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 408
accctccttg tctcac 16

<210> 409
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 409
cagctaagac cagtga 16

<210> 410
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 410
gctgaaacca cctgta 16

<210> 411
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 411
tcagatgggt acttct 16

<210> 412
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 412
ggcctttaga acagct 16

<210> 413
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 413
gtatttcttg atgtgg 16

<210> 414
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 414
gggcgagcga ttgtct 16

<210> 415
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 415
ttggttgccg tggcaa 16

<210> 416
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 416
gatcatcttg ttttgg 16

<210> 417
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 417
cttgaggcac ctccat 16

<210> 418
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 418
catgcaaagg agattc 16

<210> 419
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 419
attctccctt atagct 16

<210> 420
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 420
cagcgagagt caccgc 16

<210> 421
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 421
tgtttcttgc cgtgca 16

<210> 422
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 422
gaagtcagct gccacc 16

<210> 423
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 423
tggtaggtct acaaag 16

<210> 424
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 424
gaccattccc agcaga 16

<210> 425
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 425
tccagatgtg tttagg 16

<210> 426
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 426
acacatcatt gggtta 16

<210> 427
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 427
gatcacttcc atctgc 16

<210> 428
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 428
atggtgcttt ggagag 16

<210> 429
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 429
caagagagtc ctcccc 16

<210> 430
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 430
ggctctaatt ctatta 16

<210> 431
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 431
ggaattgtgt gccccc 16

<210> 432
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 432
gatgtgggac ttgttt 16

<210> 433
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 433
tgtgggagtg cataac 16

<210> 434
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 434
agtccccaag atatac 16

<210> 435
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 435
gcctcctcca aggaat 16

<210> 436
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 436
gttgcaccct cgctcc 16

<210> 437
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 437
tggtgccagc agccca 16

<210> 438
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 438
tttctgtact gctggc 16

<210> 439
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 439
agggcacgga gccttc 16

<210> 440
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 440
cgatggtggt gccttt 16

<210> 441
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 441
gggtgccaga cccatg 16

<210> 442
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 442
tcccggtcaa agcggc 16

<210> 443
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 443
accacttctt tccgta 16

<210> 444
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 444
aagttggata tgttct 16

<210> 445
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 445
gtctgagggc acggat 16

<210> 446
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 446
tttcagctga gattgg 16

<210> 447
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 447
aggatgctgg gttcat 16

<210> 448
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 448
cctcatgtaa gtgctt 16

<210> 449
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 449
tggtcacagt tcttgg 16

<210> 450
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 450
actttacctc accctc 16

<210> 451
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 451
gcactgccat ctgcat 16

<210> 452
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 452
cggcccccca atatat 16

<210> 453
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 453
actgttctaa ctcttg 16

<210> 454
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 454
aagacttcat tcttcg 16

<210> 455
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 455
accatcatca ggaagc 16

<210> 456
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 456
gggaccatgg ccatgg 16

<210> 457
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 457
agatctgagc ttcctc 16

<210> 458
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 458
ttgatgagta ggtgag 16

<210> 459
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 459
ttgaatctca tgattg 16

<210> 460
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 460
tgttgccccc attggg 16

<210> 461
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 461
tctgccggtt ggtcaa 16

<210> 462
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 462
gaatgagcag gtcaga 16

<210> 463
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 463
ggttctgaca atgacc 16

<210> 464
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 464
gaggaggtga gcctac 16

<210> 465
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 465
cttgagtcat ttgcta 16

<210> 466
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 466
cgggaggtga caggtc 16

<210> 467
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 467
gcccgataca ttccca 16

<210> 468
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 468
ctcatggtac aggaga 16

<210> 469
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 469
agggaggccc tattgt 16

<210> 470
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 470
ttctattggg cctcag 16

<210> 471
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 471
ccatagcacg aagcct 16

<210> 472
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 472
gtttcatatt cacccg 16

<210> 473
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 473
aggtaaaccc aaacag 16

<210> 474
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 474
cacctgtatt cggaga 16

<210> 475
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 475
agcatcaaaa acctgg 16

<210> 476
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 476
ccttatgctt actcca 16

<210> 477
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 477
gtatgcccat gtttgg 16

<210> 478
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 478
taccctcctt gtctca 16

<210> 479
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 479
tcagctaaga ccagtg 16

<210> 480
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 480
ttgctgaaac cacctg 16

<210> 481
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 481
atcagatggg tacttc 16

<210> 482
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 482
aggcctttag aacagc 16

<210> 483
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 483
cactaaatct gtgtat 16

<210> 484
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 484
tgggcgagcg attgtc 16

<210> 485
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 485
cttggttgcc gtggca 16

<210> 486
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 486
ctgttattaa accaca 16

<210> 487
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 487
ccttgaggca cctcca 16

<210> 488
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 488
ccatgcaaag gagatt 16

<210> 489
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 489
cattctccct tatagc 16

<210> 490
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 490
acagcgagag tcaccg 16

<210> 491
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 491
ttgtttcttg ccgtgc 16

<210> 492
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 492
tgaagtcagc tgccac 16

<210> 493
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 493
atggtaggtc tacaaa 16

<210> 494
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 494
attcctgacc attccc 16

<210> 495
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 495
atccagatgt gtttag 16

<210> 496
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 496
aacacatcat tgggtt 16

<210> 497
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 497
tgatcacttc catctg 16

<210> 498
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 498
catggtgctt tggaga 16

<210> 499
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 499
cataagccag caagag 16

<210> 500
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 500
gggctctaat tctatt 16

<210> 501
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 501
gggaattgtg tgcccc 16

<210> 502
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 502
tgatgtggga cttgtt 16

<210> 503
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 503
gtgtgggagt gcataa 16

<210> 504
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 504
cagtccccaa gatata 16

<210> 505
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 505
gggcctcctc caagga 16

<210> 506
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 506
tgttgcaccc tcgctc 16

<210> 507
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 507
atggtgccag cagccc 16

<210> 508
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 508
gtttctgtac tgctgg 16

<210> 509
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 509
aagggcacgg agcctt 16

<210> 510
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 510
gcgatggtgg tgccttt 16

<210> 511
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 511
agggtgccag acccat 16

<210> 512
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 512
atcccggtca aagcgg 16

<210> 513
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 513
caccacttct ttccgt 16

<210> 514
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 514
gaaagttgga tatgtt 16

<210> 515
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 515
cgtctgaggg cacgga 16

<210> 516
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 516
ctttcagctg agattg 16

<210> 517
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 517
caggatgctg ggttca 16

<210> 518
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 518
ccctcatgta agtgct 16

<210> 519
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 519
gtggtcacag ttcttg 16

<210> 520
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 520
aactttacct caccct 16

<210> 521
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 521
tccttgctgc actgcc 16

<210> 522
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 522
ccggcccccc aatata 16

<210> 523
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 523
caactgttct aactct 16

<210> 524
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 524
gcccccagga ggacaa 16

<210> 525
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 525
gaccatcatc aggaag 16

<210> 526
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 526
cacatactct ctggga 16

<210> 527
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 527
gagatctgag cttcct 16

<210> 528
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 528
cttgatgagt aggtga 16

<210> 529
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 529
ttctgttgcc cccatt 16

<210> 530
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 530
ctgggcgagt ctgccg 16

<210> 531
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 531
gtagaatgag caggtc 16

<210> 532
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 532
agagtctata cacaga 16

<210> 533
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 533
gagtaggaac cagcag 16

<210> 534
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 534
acttgagtca tttgct 16

<210> 535
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 535
gcgggaggtg acaggt 16

<210> 536
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 536
ggcccgatac attccc 16

<210> 537
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 537
tctcatggta caggag 16

<210> 538
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 538
tagggaggcc ctattg 16

<210> 539
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 539
attctattgg gcctca 16

<210> 540
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 540
caccatagca cgaagc 16

<210> 541
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 541
agtttcatat tcaccc 16

<210> 542
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 542
caaggtaaac ccaaac 16

<210> 543
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 543
tcacctgtat tcggag 16

<210> 544
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 544
ctaaaagctg atttgc 16

<210> 545
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 545
tccttatgct tactcc 16

<210> 546
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 546
catgtatgcc catgtt 16

<210> 547
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 547
ataccctcct tgtctc 16

<210> 548
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 548
ttcagctaag accagt 16

<210> 549
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 549
gttgctgaaa ccacct 16

<210> 550
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 550
tatcagatgg gtactt 16

<210> 551
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 551
gaggccttta gaacag 16

<210> 552
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 552
gcactaaatc tgtgta 16

<210> 553
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 553
ctgggcgagc gattgt 16

<210> 554
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 554
acttggttgc cgtggc 16

<210> 555
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 555
cctgttatta aaccac 16

<210> 556
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 556
tccttgaggc acctcc 16

<210> 557
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 557
accatgcaaa ggagat 16

<210> 558
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 558
gcattctccc ttatag 16

<210> 559
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 559
gacagcgaga gtcacc 16

<210> 560
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 560
attgtttctt gccgtg 16

<210> 561
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 561
tcctgaagtc agctgc 16

<210> 562
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 562
aatggtaggt ctacaa 16

<210> 563
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 563
tattcctgac cattcc 16

<210> 564
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 564
aatccagatg tgttta 16

<210> 565
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 565
tcaacacatc attggg 16

<210> 566
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 566
gtgatcactt ccatct 16

<210> 567
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 567
ccatggtgct ttggag 16

<210> 568
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 568
ccataagcca gcaaga 16

<210> 569
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 569
agggctctaa ttctat 16

<210> 570
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 570
agggaattgt gtgccc 16

<210> 571
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 571
gtgatgtggg acttgt 16

<210> 572
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 572
agtgtgggag tgcata 16

<210> 573
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 573
ccagtcccca agatat 16

<210> 574
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 574
tcgctgcagg gcctcc 16

<210> 575
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 575
ttgttgcacc ctcgct 16

<210> 576
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 576
tctctgggtc catggt 16

<210> 577
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 577
agtttctgta ctgctg 16

<210> 578
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 578
caagggcacg gagcct 16

<210> 579
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 579
ggcgatggtg gtgcct 16

<210> 580
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 580
ctctgtgaag ggtgcc 16

<210> 581
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 581
aatcccggtc aaagcg 16

<210> 582
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 582
ccaccacttc tttccg 16

<210> 583
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 583
attgccagct aaggaa 16

<210> 584
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 584
gattggctct ggctcg 16

<210> 585
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 585
gctttcagct gagatt 16

<210> 586
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 586
gactcctctg ctcatt 16

<210> 587
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 587
cccctcatgt aagtgc 16

<210> 588
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 588
gccctgtggt cacagt 16

<210> 589
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 589
aaactttacc tcaccc 16

<210> 590
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 590
tctccttgct gcactg 16

<210> 591
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 591
cccggccccc caatat 16

<210> 592
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 592
ccaactgttc taactc 16

<210> 593
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 593
atgcccccag gaggac 16

<210> 594
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 594
caatgaccat catcag 16

<210> 595
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 595
tcacatactc tctggg 16

<210> 596
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 596
agagatctga gcttcc 16

<210> 597
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 597
gcttgatgag taggtg 16

<210> 598
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 598
tcctccttga gcagga 16

<210> 599
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 599
tgaactcctt gtacct 16

<210> 600
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 600
gtcctccctg ggcgag 16

<210> 601
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 601
ccacatttga gattat 16

<210> 602
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 602
cgggcagcca tctgat 16

<210> 603
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 603
caccctccat tctaag 16

<210> 604
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 604
cacttgagtc atttgc 16

<210> 605
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 605
agcgggaggt gacagg 16

<210> 606
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 606
aggcccgata cattcc 16

<210> 607
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 607
ttctcatggt acagga 16

<210> 608
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 608
ttagggaggc cctatt 16

<210> 609
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 609
aattctattg ggcctc 16

<210> 610
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 610
tcaccatagc acgaag 16

<210> 611
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 611
gcagtttcat attcac 16

<210> 612
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 612
gattttccaa caaggt 16

<210> 613
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 613
ctcacctgta ttcgga 16

<210> 614
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 614
gcactaaaag ctgatt 16

<210> 615
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 615
gaaatcctta tgctta 16

<210> 616
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 616
ccatgtatgc ccatgt 16

<210> 617
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 617
cataccctcc ttgtct 16

<210> 618
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 618
aattcagcta agacca 16

<210> 619
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 619
agttgctgaa accacc 16

<210> 620
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 620
atatcagatg ggtact 16

<210> 621
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 621
cgaggccttt agaaca 16

<210> 622
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 622
ggcactaaat ctgtgt 16

<210> 623
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 623
gctgggcgag cgattg 16

<210> 624
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 624
gacttggttg ccgtgg 16

<210> 625
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 625
gcctgttatt aaacca 16

<210> 626
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 626
atccttgagg cacctc 16

<210> 627
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 627
ctaccatgca aaggag 16

<210> 628
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 628
tgcattctcc cttata 16

<210> 629
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 629
agacagcgag agtcac 16

<210> 630
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 630
aattgtttct tgccgt 16

<210> 631
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 631
gattactcct gaagtc 16

<210> 632
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 632
ataatggtag gtctac 16

<210> 633
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 633
atattcctga ccattc 16

<210> 634
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 634
gaatccagat gtgttt 16

<210> 635
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 635
atcaacacat cattgg 16

<210> 636
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 636
agtgatcact tccatc 16

<210> 637
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 637
gccatggtgc tttgga 16

<210> 638
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 638
cttccataag ccagca 16

<210> 639
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 639
tagggctcta attcta 16

<210> 640
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 640
gagggaattg tgtgcc 16

<210> 641
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 641
tgtgatgtgg gacttg 16

<210> 642
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 642
aagtgtggga gtgcat 16

<210> 643
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 643
aggtcctcca gtcccc 16

<210> 644
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 644
gtcgctgcag ggcctc 16

<210> 645
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 645
tttgttgcac cctcgc 16

<210> 646
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 646
gctctctggg tccatg 16

<210> 647
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 647
cagtttctgt actgct 16

<210> 648
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 648
gcaagggcac ggagcc 16

<210> 649
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 649
tggcgatggt ggtgcc 16

<210> 650
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 650
cctctgtgaa gggtgc 16

<210> 651
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 651
taatcccggt caaagc 16

<210> 652
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 652
tgtccaccac ttcttt 16

<210> 653
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 653
tattgccagc taagga 16

<210> 654
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 654
agattggctc tggctc 16

<210> 655
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 655
cgctttcagc tgagat 16

<210> 656
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 656
gcttgactcc tctgct 16

<210> 657
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 657
ccccctcatg taagtg 16

<210> 658
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 658
atctctcctg gtggct 16

<210> 659
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 659
taaactttac ctcacc 16

<210> 660
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 660
ttctccttgc tgcact 16

<210> 661
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 661
acccggcccc ccaata 16

<210> 662
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 662
tccaactgtt ctaact 16

<210> 663
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 663
tatgccccca ggagga 16

<210> 664
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 664
ccccaatgac catcat 16

<210> 665
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 665
ggttctcaca tactct 16

<210> 666
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 666
tagagatctg agcttc 16

<210> 667
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 667
agcttgatga gtaggt 16

<210> 668
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 668
gcctcctcct tgagca 16

<210> 669
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 669
gatgacctct gaactc 16

<210> 670
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 670
ggtcctccct gggcga 16

<210> 671
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 671
gcccacattt gagatt 16

<210> 672
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 672
aggacgggca gccatc 16

<210> 673
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 673
ccaccctcca ttctaa 16

<210> 674
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 674
ccacttgagt catttg 16

<210> 675
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 675
gagcgggagg tgacag 16

<210> 676
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 676
caggcccgat acattc 16

<210> 677
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 677
attctcatgg tacagg 16

<210> 678
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 678
cttagggagg ccctat 16

<210> 679
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 679
aaattctatt gggcct 16

<210> 680
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 680
ttcaccatag cacgaa 16

<210> 681
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 681
ccttactgca gtttca 16

<210> 682
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 682
gggattttcc aacaag 16

<210> 683
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 683
tctcacctgt attcgg 16

<210> 684
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 684
tgcactaaaa gctgat 16

<210> 685
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 685
cagaaatcct tatgct 16

<210> 686
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 686
tccatgtatg cccatg 16

<210> 687
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 687
cactcaatca taccct 16

<210> 688
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 688
caattcagct aagacc 16

<210> 689
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 689
ggagttgctg aaacca 16

<210> 690
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 690
catatcagat gggtac 16

<210> 691
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 691
acgaggcctt tagaac 16

<210> 692
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 692
ctctggcact aaatct 16

<210> 693
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 693
ggctgggcga gcgatt 16

<210> 694
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 694
tgacttggtt gccgtg 16

<210> 695
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 695
ggcctgttat taaacc 16

<210> 696
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 696
gatccttgag gcacct 16

<210> 697
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 697
actaccatgc aaagga 16

<210> 698
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 698
ctccttatgt tttgaa 16

<210> 699
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 699
cagacagcga gagtca 16

<210> 700
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 700
aaattgtttc ttgccg 16

<210> 701
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 701
ggattactcc tgaagt 16

<210> 702
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 702
aataatggta ggtcta 16

<210> 703
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 703
tatattcctg accatt 16

<210> 704
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 704
ggaatccaga tgtgtt 16

<210> 705
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 705
tatcaacaca tcattg 16

<210> 706
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 706
cagtgatcac ttccat 16

<210> 707
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 707
acattgaaac accagg 16

<210> 708
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 708
gcttccataa gccagc 16

<210> 709
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 709
gtagggctct aattct 16

<210> 710
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 710
agagggaatt gtgtgc 16

<210> 711
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 711
ctgtgatgtg ggactt 16

<210> 712
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 712
aaagtgtggg agtgca 16

<210> 713
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 713
aggaattcga aaggga 16

<210> 714
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 714
ataataacca gacagg 16

<210> 715
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 715
gcactcatcc agatgc 16

<210> 716
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 716
tccagtatct gtccca 16

<210> 717
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 717
gtgtgctcac tttttc 16

<210> 718
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 718
gttatcctca agctca 16

<210> 719
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 719
accttctgaa ccccat 16

<210> 720
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 720
gacgagggtc aggatg 16

<210> 721
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 721
catcccaggt tccaag 16

<210> 722
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 722
atggtactgc tggtaa 16

<210> 723
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 723
ggcttgggct tgtgtc 16

<210> 724
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 724
gtgtgagttg gtaagt 16

<210> 725
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 725
atgcggtact gactga 16

<210> 726
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 726
cacctgttca ccgctt 16

<210> 727
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 727
gccacatccg tgagct 16

<210> 728
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 728
cctgcagaat cttata 16

<210> 729
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 729
ccctgccagg catatc 16

<210> 730
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 730
ccaaagtccc taacac 16

<210> 731
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 731
tattgcaggc tccaat 16

<210> 732
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 732
tcttccgtca atatat 16

<210> 733
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 733
tgggtctgta gtggag 16

<210> 734
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 734
tgcctgactg agatat 16

<210> 735
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 735
ccatcacatg acaacc 16

<210> 736
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 736
ccgggtaaga gcgatg 16

<210> 737
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 737
cggcgacaag acagct 16

<210> 738
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 738
agcaaacacg ctcccc 16

<210> 739
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 739
gcaacgcacc cttctc 16

<210> 740
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 740
acaggcttca tcatct 16

<210> 741
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 741
agcctctgct gaatat 16

<210> 742
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 742
gatcttgcca gatgcc 16

<210> 743
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 743
atcactgagc ccccat 16

<210> 744
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 744
tcaccctaag gagagg 16

<210> 745
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 745
acttccccaa ggatgt 16

<210> 746
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 746
agggtcagct tggagc 16

<210> 747
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 747
gttaagctgg aagctg 16

<210> 748
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 748
agccgtgtta tatttg 16

<210> 749
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 749
tgccctaaca cagctg 16

<210> 750
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 750
ttcccaattc agcaat 16

<210> 751
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 751
ttgtctccga cacttt 16

<210> 752
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 752
aagtgcaacc aatcaa 16

<210> 753
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 753
ctaaactcac actggc 16

<210> 754
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 754
ctaagttccg gtctca 16

<210> 755
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 755
actccactgg gcccga 16

<210> 756
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 756
gcattgccct cccaat 16

<210> 757
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 757
caccacagcc gttcca 16

<210> 758
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 758
ctgggtctga cccacg 16

<210> 759
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 759
caggatcctg acaaac 16

<210> 760
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 760
caggttcaca tgacag 16

<210> 761
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 761
aactgcaagc tatggg 16

<210> 762
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 762
gacaggcaat acctac 16

<210> 763
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 763
ggatggaagg aacctc 16

<210> 764
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 764
tgaacgcaat gctgac 16

<210> 765
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 765
gctctcggct tctaat 16

<210> 766
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 766
cggctctcca ctgtca 16

<210> 767
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 767
gcactctcag atgggc 16

<210> 768
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 768
acagcattga gtacaa 16

<210> 769
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 769
atcaagcagg aagctc 16

<210> 770
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 770
ccggccacct cattct 16

<210> 771
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 771
ccagtatgta tttgtg 16

<210> 772
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 772
cagtacagag caggat 16

<210> 773
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 773
cacatgtttc aacagt 16

<210> 774
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 774
tttagaaagg acacgg 16

<210> 775
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 775
aatatcagag tgtacc 16

<210> 776
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 776
tcaaacactt tatacc 16

<210> 777
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 777
ggaagtggaa acatcc 16

<210> 778
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 778
gttgaagtca cccagc 16

<210> 779
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 779
gactgtgtga gcacac 16

<210> 780
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 780
catttggaga tctggc 16

<210> 781
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 781
attagtgcta tagagg 16

<210> 782
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 782
ttgcataaga gatgac 16

<210> 783
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 783
gaggaattcg aaaggg 16

<210> 784
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 784
gtataataac cagaca 16

<210> 785
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 785
tgcactcatc cagatg 16

<210> 786
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 786
ctccagtatc tgtccc 16

<210> 787
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 787
ggaccttctg aacccc 16

<210> 788
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 788
cgacgagggt caggat 16

<210> 789
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 789
ccatcccagg ttccaa 16

<210> 790
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 790
catggtactg ctggta 16

<210> 791
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 791
tttgatgacc aggtcg 16

<210> 792
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 792
cgtgtgagtt ggtaag 16

<210> 793
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 793
catgcggtac tgactg 16

<210> 794
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 794
ccacctgttc accgct 16

<210> 795
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 795
gggccacatc cgtgag 16

<210> 796
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 796
gccaaagtcc ctaaca 16

<210> 797
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 797
ttcttccgtc aatata 16

<210> 798
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 798
gctgggtctg tagtgg 16

<210> 799
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 799
ctgcctgact gagata 16

<210> 800
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 800
cccatcacat gacaac 16

<210> 801
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 801
accgggtaag agcgat 16

<210> 802
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 802
gcggcgacaa gacagc 16

<210> 803
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 803
tctgcaacgc accctt 16

<210> 804
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 804
ttaccaagga atcttc 16

<210> 805
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 805
cgcctccttc aacctt 16

<210> 806
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 806
gaccctgacc tggagc 16

<210> 807
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 807
gcactggaca gcctgt 16

<210> 808
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 808
ttgtctatca ctgagc 16

<210> 809
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 809
gtcaccctaa ggagag 16

<210> 810
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 810
gctgattcca cttccc 16

<210> 811
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 811
ccccagggtc agcttg 16

<210> 812
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 812
agttaagctg gaagct 16

<210> 813
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 813
tagccgtgtt atattt 16

<210> 814
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 814
tgaactcagc ccctgc 16

<210> 815
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 815
tttcccaatt cagcaa 16

<210> 816
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 816
cttgtctccg acactt 16

<210> 817
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 817
taagtgcaac caatca 16

<210> 818
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 818
cctaaactca cactgg 16

<210> 819
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 819
gctaagttcc ggtctc 16

<210> 820
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 820
aactccactg ggcccg 16

<210> 821
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 821
actgcattgc cctccc 16

<210> 822
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 822
gcaccacagc cgttcc 16

<210> 823
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 823
acaggatcct gacaaa 16

<210> 824
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 824
aaactgcaag ctatgg 16

<210> 825
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 825
tggacaggca atacct 16

<210> 826
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 826
atgaacgcaa tgctga 16

<210> 827
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 827
tgctctcggc ttctaa 16

<210> 828
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 828
acggctctcc actgtc 16

<210> 829
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 829
ggcactctca gatggg 16

<210> 830
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 830
cacagcattg agtaca 16

<210> 831
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 831
accatcaagc aggaag 16

<210> 832
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 832
cccggccacc tcattc 16

<210> 833
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 833
accagtatgt atttgt 16

<210> 834
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 834
tcagtacaga gcagga 16

<210> 835
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 835
acacatgttt caacag 16

<210> 836
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 836
ttttagaaag gacacg 16

<210> 837
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 837
aaatatcaga gtgtac 16

<210> 838
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 838
gtcaaacact ttatac 16

<210> 839
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 839
gtgagccttc caggcc 16

<210> 840
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 840
gatgttgaag tcaccc 16

<210> 841
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 841
aagactgtgt gagcac 16

<210> 842
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 842
tacatttgga gatctg 16

<210> 843
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 843
cattagtgct atagag 16

<210> 844
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 844
attgcataag agatga 16

<210> 845
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 845
cgaggaattc gaaagg 16

<210> 846
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 846
tgtataataa ccagac 16

<210> 847
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 847
gtgcactcat ccagat 16

<210> 848
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 848
atctccagta tctgtc 16

<210> 849
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 849
gattctgtgt gctcac 16

<210> 850
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 850
atgttatcct caagct 16

<210> 851
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 851
tggaccttct gaaccc 16

<210> 852
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 852
ccgacgaggg tcagga 16

<210> 853
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 853
actccatccc aggttc 16

<210> 854
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 854
ccatggtact gctggt 16

<210> 855
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 855
ttttgatgac caggtc 16

<210> 856
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 856
ccttcccaat gcctcg 16

<210> 857
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 857
gcatgcggta ctgact 16

<210> 858
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 858
tccacctgtt caccgc 16

<210> 859
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 859
tacatccagc acaaga 16

<210> 860
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 860
cgcctgcaga atctta 16

<210> 861
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 861
gcccctgcca ggcata 16

<210> 862
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 862
tgccaaagtc cctaac 16

<210> 863
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 863
ttcccttatt gcaggc 16

<210> 864
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 864
attcttccgt caatat 16

<210> 865
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 865
ggctgggtct gtagtg 16

<210> 866
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 866
gctgcctgac tgagat 16

<210> 867
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 867
acccatcaca tgacaa 16

<210> 868
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 868
taccgggtaa gagcga 16

<210> 869
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 869
ggcggcgaca agacag 16

<210> 870
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 870
acagcaaaca cgctcc 16

<210> 871
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 871
attctgcaac gcaccc 16

<210> 872
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 872
ctgtccccaa cttacc 16

<210> 873
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 873
tccgcctcct tcaacc 16

<210> 874
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 874
caccctggat cccatc 16

<210> 875
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 875
ctcttcatct tggtga 16

<210> 876
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 876
ccagattgtt tgtcta 16

<210> 877
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 877
tgtcacccta aggaga 16

<210> 878
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 878
cgctgattcc acttcc 16

<210> 879
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 879
accccagggt cagctt 16

<210> 880
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 880
cagttaagct ggaagc 16

<210> 881
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 881
gtagccgtgt tatatt 16

<210> 882
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 882
actgaactca gcccct 16

<210> 883
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 883
gtttcccaat tcagca 16

<210> 884
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 884
ccttgtctcc gacact 16

<210> 885
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 885
gtaagtgcaa ccaatc 16

<210> 886
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 886
ccctaaactc acactg 16

<210> 887
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 887
ggctaagttc cggtct 16

<210> 888
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 888
aaactccact gggccc 16

<210> 889
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 889
aactgcattg ccctcc 16

<210> 890
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 890
ccgcaccaca gccgtt 16

<210> 891
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 891
cgctgggtct gaccca 16

<210> 892
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 892
cacaggatcc tgacaa 16

<210> 893
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 893
agcaggttca catgac 16

<210> 894
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 894
cctgaaactg caagct 16

<210> 895
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 895
ctggacaggc aatacc 16

<210> 896
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 896
ttggatggaa ggaacc 16

<210> 897
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 897
aatgaacgca atgctg 16

<210> 898
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 898
gtgctctcgg cttcta 16

<210> 899
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 899
cacggctctc cactgt 16

<210> 900
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 900
gggcactctc agatgg 16

<210> 901
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 901
ccacagcatt gagtac 16

<210> 902
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 902
aaccatcaag caggaa 16

<210> 903
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 903
agtgcccggc cacctc 16

<210> 904
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 904
ggaccagtat gtattt 16

<210> 905
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 905
gtcagtacag agcagg 16

<210> 906
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 906
cacacatgtt tcaaca 16

<210> 907
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 907
atttccacta ttttag 16

<210> 908
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 908
gaaaatatca gagtgt 16

<210> 909
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 909
ggtcaaacac tttata 16

<210> 910
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 910
agtgagcctt ccaggc 16

<210> 911
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 911
agatgttgaa gtcacc 16

<210> 912
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 912
gggacacaag aagact 16

<210> 913
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 913
ctacatttgg agatct 16

<210> 914
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 914
tcattagtgc tataga 16

<210> 915
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 915
cattgcataa gagatg 16

<210> 916
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 916
ccgaggaatt cgaaag 16

<210> 917
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 917
ctgtataata accaga 16

<210> 918
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 918
agtgcactca tccaga 16

<210> 919
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 919
gatctccagt atctgt 16

<210> 920
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 920
tatgttatcc tcaagc 16

<210> 921
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 921
gtggaccttc tgaacc 16

<210> 922
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 922
gccgacgagg gtcagg 16

<210> 923
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 923
aactccatcc caggtt 16

<210> 924
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 924
tccatggtac tgctgg 16

<210> 925
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 925
cttttgatga ccaggt 16

<210> 926
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 926
gtccttccca atgcct 16

<210> 927
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 927
ggcatgcggt actgac 16

<210> 928
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 928
ctccacctgt tcaccg 16

<210> 929
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 929
ctacatccag cacaag 16

<210> 930
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 930
ccgcctgcag aatctt 16

<210> 931
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 931
ttttgtcctg gcccct 16

<210> 932
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 932
atgccaaagt ccctaa 16

<210> 933
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 933
tttcccttat tgcagg 16

<210> 934
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 934
tattcttccg tcaata 16

<210> 935
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 935
ggacattgaa cctggg 16

<210> 936
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 936
cgctgcctga ctgaga 16

<210> 937
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 937
gacccatcac atgaca 16

<210> 938
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 938
ttaccgggta agagcg 16

<210> 939
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 939
gggcggcgac aagaca 16

<210> 940
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 940
cacagcaaac acgctc 16

<210> 941
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 941
cattctgcaa cgcacc 16

<210> 942
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 942
gcaggtcaac tgtccc 16

<210> 943
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 943
atccgcctcc ttcaac 16

<210> 944
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 944
attcccccga cacttg 16

<210> 945
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 945
actcttcatc ttggtg 16

<210> 946
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 946
aacctaaacc agattg 16

<210> 947
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 947
gtgtcaccct aaggag 16

<210> 948
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 948
ccgctgattc cacttc 16

<210> 949
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 949
caggtggaaa cacccc 16

<210> 950
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 950
ccagttaagc tggaag 16

<210> 951
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 951
ggtagccgtg ttatat 16

<210> 952
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 952
gactgaactc agcccc 16

<210> 953
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 953
tgtttcccaa ttcagc 16

<210> 954
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 954
accttgtctc cgacac 16

<210> 955
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 955
tgtaagtgca accaat 16

<210> 956
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 956
tccctaaact cacact 16

<210> 957
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 957
aggctaagtt ccggtc 16

<210> 958
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 958
caaactccac tgggcc 16

<210> 959
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 959
aaactgcatt gccctc 16

<210> 960
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 960
cccgcaccac agccgt 16

<210> 961
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 961
gcgctgggtc tgaccc 16

<210> 962
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 962
ccacaggatc ctgaca 16

<210> 963
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 963
taaagccagc tgacag 16

<210> 964
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 964
ccctgaaact gcaagc 16

<210> 965
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 965
cctggacagg caatac 16

<210> 966
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 966
tttggatgga aggaac 16

<210> 967
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 967
aaatgaacgc aatgct 16

<210> 968
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 968
agtgctctcg gcttct 16

<210> 969
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 969
acacggctct ccactg 16

<210> 970
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 970
tgggcactct cagatg 16

<210> 971
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 971
actccacagc attgag 16

<210> 972
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 972
aaaccatcaa gcagga 16

<210> 973
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 973
acaagagacc tcattc 16

<210> 974
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 974
gggaccagta tgtatt 16

<210> 975
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 975
aagtcagtac agagca 16

<210> 976
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 976
ccacacatgt ttcaac 16

<210> 977
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 977
gaatttccac tatttt 16

<210> 978
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 978
ggttcaaaag cagcat 16

<210> 979
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 979
gggtcaaaca ctttat 16

<210> 980
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 980
aagtgagcct tccagg 16

<210> 981
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 981
cagatgttga agtcac 16

<210> 982
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 982
cctattgtaa gaacag 16

<210> 983
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 983
tcaggtgact acattt 16

<210> 984
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 984
gtcattagtg ctatag 16

<210> 985
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 985
ccattgcata agagat 16

<210> 986
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 986
accgaggaat tcgaaa 16

<210> 987
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 987
cgtctgtata ataacc 16

<210> 988
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 988
aagtgcactc atccag 16

<210> 989
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 989
ggatctccag tatctg 16

<210> 990
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 990
ttatgttatc ctcaag 16

<210> 991
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 991
tgtggacctt ctgaac 16

<210> 992
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 992
tgccgacgag ggtcag 16

<210> 993
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 993
caactccatc ccaggt 16

<210> 994
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 994
agtccatggt actgct 16

<210> 995
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 995
gcttttgatg accagg 16

<210> 996
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 996
tgtccttccc aatgcc 16

<210> 997
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 997
gaggcatgcg gtactg 16

<210> 998
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 998
tctccacctg ttcacc 16

<210> 999
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 999
agactacatc cagcac 16

<210> 1000
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1000
tccgcctgca gaatct 16

<210> 1001
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1001
attttgtcct ggcccc 16

<210> 1002
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1002
tggaaatgcc aaagtc 16

<210> 1003
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1003
cagttcccat ttttcc 16

<210> 1004
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1004
ctattcttcc gtcaat 16

<210> 1005
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1005
aggacattga acctgg 16

<210> 1006
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1006
ccgctgcctg actgag 16

<210> 1007
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1007
ggacccatca catgac 16

<210> 1008
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1008
cttaccgggt aagagc 16

<210> 1009
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1009
tgggcggcga caagac 16

<210> 1010
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1010
accaagcaca gcaaac 16

<210> 1011
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1011
accattctgc aacgca 16

<210> 1012
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1012
ggaggcaggt caactg 16

<210> 1013
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1013
tgaccacctg tcttgg 16

<210> 1014
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1014
ggtgcctcgg attccc 16

<210> 1015
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1015
gtgctcaact cttcat 16

<210> 1016
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1016
ccaagaccaa cctaaa 16

<210> 1017
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1017
cgtgtcaccc taagga 16

<210> 1018
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1018
cccgctgatt ccactt 16

<210> 1019
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1019
tcaggtggaa acaccc 16

<210> 1020
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1020
tccagttaag ctggaa 16

<210> 1021
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1021
caggtagccg tgttat 16

<210> 1022
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1022
tgactgaact cagccc 16

<210> 1023
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1023
gctgtttccc aattca 16

<210> 1024
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1024
aaccttgtct ccgaca 16

<210> 1025
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1025
ttgtaagtgc aaccaa 16

<210> 1026
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1026
gacctcccta aactca 16

<210> 1027
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1027
aaggctaagt tccggt 16

<210> 1028
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1028
gacaagaacc ccaaac 16

<210> 1029
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1029
aaaactgcat tgccct 16

<210> 1030
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1030
acccgcacca cagccg 16

<210> 1031
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1031
agatccaact cggcgc 16

<210> 1032
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1032
cccacaggat cctgac 16

<210> 1033
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1033
cttaaagcca gctgac 16

<210> 1034
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1034
ccccctgaaa ctgcaa 16

<210> 1035
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1035
tcctggacag gcaata 16

<210> 1036
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1036
aggtttggat ggaagg 16

<210> 1037
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1037
gaaatgaacg caatgc 16

<210> 1038
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1038
gagtgctctc ggcttc 16

<210> 1039
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1039
tacacggctc tccact 16

<210> 1040
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1040
ttgggcactc tcagat 16

<210> 1041
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1041
aactccacag cattga 16

<210> 1042
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1042
gcccaaaacc atcaag 16

<210> 1043
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1043
cacaagagac ctcatt 16

<210> 1044
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1044
tatggaattg cagata 16

<210> 1045
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1045
caagtcagta cagagc 16

<210> 1046
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1046
cccacacatg tttcaa 16

<210> 1047
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1047
agaatttcca ctattt 16

<210> 1048
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1048
tggttcaaaa gcagca 16

<210> 1049
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1049
tgggtcaaac acttta 16

<210> 1050
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1050
gaagtgagcc ttccag 16

<210> 1051
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1051
ccagatgttg aagtca 16

<210> 1052
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1052
tcctattgta agaaca 16

<210> 1053
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1053
ctcaggtgac tacatt 16

<210> 1054
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1054
agtcattagt gctata 16

<210> 1055
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1055
gccattgcat aagaga 16

<210> 1056
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1056
taccgaggaa ttcgaa 16

<210> 1057
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1057
cacctccagt tatgcg 16

<210> 1058
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1058
aaagtgcact catcca 16

<210> 1059
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1059
aggatctcca gtatct 16

<210> 1060
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1060
cttatgttat cctcaa 16

<210> 1061
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1061
ttgtggacct tctgaa 16

<210> 1062
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1062
atgccgacga gggtca 16

<210> 1063
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1063
gattcccaac tccatc 16

<210> 1064
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1064
tagtccatgg tactgc 16

<210> 1065
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1065
aggcttttga tgacca 16

<210> 1066
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1066
atgtccttcc caatgc 16

<210> 1067
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1067
tgaggcatgc ggtact 16

<210> 1068
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1068
accctctcca cctgtt 16

<210> 1069
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1069
tagactacat ccagca 16

<210> 1070
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1070
gtccgcctgc agaatc 16

<210> 1071
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1071
aaaagcgatg gctcac 16

<210> 1072
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1072
gctatggaaa tgccaa 16

<210> 1073
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1073
tccagttccc attttt 16

<210> 1074
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1074
ctctctattc ttccgt 16

<210> 1075
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1075
ggaggacatt gaacct 16

<210> 1076
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1076
gccgctgcct gactga 16

<210> 1077
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1077
cagtgttcaa gcaggg 16

<210> 1078
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1078
acttaccggg taagag 16

<210> 1079
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1079
ctgggcggcg acaaga 16

<210> 1080
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1080
gaccaagcac agcaaa 16

<210> 1081
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1081
caccattctg caacgc 16

<210> 1082
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1082
caatcagact caagcc 16

<210> 1083
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1083
cgtgaccacc tgtctt 16

<210> 1084
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1084
gagctggtgc ctcgga 16

<210> 1085
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1085
cctcattgca aatcct 16

<210> 1086
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1086
gctctgcaaa tctctc 16

<210> 1087
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1087
ccgtgtcacc ctaagg 16

<210> 1088
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1088
ccccgctgat tccact 16

<210> 1089
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1089
ctcaggtgga aacacc 16

<210> 1090
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1090
gtccagttaa gctgga 16

<210> 1091
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1091
ccaggtagcc gtgtta 16

<210> 1092
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1092
atgactgaac tcagcc 16

<210> 1093
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1093
cctccagttt gctgtt 16

<210> 1094
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1094
aaaccttgtc tccgac 16

<210> 1095
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1095
tttgtaagtg caacca 16

<210> 1096
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1096
agacctccct aaactc 16

<210> 1097
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1097
caaggctaag ttccgg 16

<210> 1098
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1098
aagacaagaa ccccaa 16

<210> 1099
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1099
caaaactgca ttgccc 16

<210> 1100
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1100
acccacccgc accaca 16

<210> 1101
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1101
gagatccaac tcggcg 16

<210> 1102
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1102
gcccacagga tcctga 16

<210> 1103
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1103
aacccccctga aactgc 16

<210> 1104
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1104
ttcctggaca ggcaat 16

<210> 1105
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1105
caggtttgga tggaag 16

<210> 1106
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1106
ggaaatgaac gcaatg 16

<210> 1107
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1107
tgagtgctct cggctt 16

<210> 1108
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1108
gtacacggct ctccac 16

<210> 1109
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1109
cttgggcact ctcaga 16

<210> 1110
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1110
aaactccaca gcattg 16

<210> 1111
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1111
cgcccaaaac catcaa 16

<210> 1112
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1112
acacacaaga gacctc 16

<210> 1113
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1113
ttatggaatt gcagat 16

<210> 1114
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1114
tcaagtcagt acagag 16

<210> 1115
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1115
cacccacaca tgtttc 16

<210> 1116
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1116
cagaatttcc actatt 16

<210> 1117
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1117
ttggttcaaa agcagc 16

<210> 1118
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1118
ttgggtcaaa cacttt 16

<210> 1119
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1119
catgaagtga gccttc 16

<210> 1120
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1120
gccagatgtt gaagtc 16

<210> 1121
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1121
gtcctattgt aagaac 16

<210> 1122
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1122
actcaggtga ctacat 16

<210> 1123
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1123
gagtcattag tgctat 16

<210> 1124
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1124
cagccattgc ataaga 16

<210> 1125
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1125
ataccgagga attcga 16

<210> 1126
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1126
ccacctccag ttatgc 16

<210> 1127
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1127
aaaagtgcac tcatcc 16

<210> 1128
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1128
gaggatctcc agtatc 16

<210> 1129
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1129
cttcttatgt tatcct 16

<210> 1130
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1130
tttgtggacc ttctga 16

<210> 1131
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1131
catgccgacg agggtc 16

<210> 1132
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1132
ctgtgattcc caactc 16

<210> 1133
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1133
gtagtccatg gtactg 16

<210> 1134
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1134
aaggcttttg atgacc 16

<210> 1135
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1135
gatgtccttc ccaatg 16

<210> 1136
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1136
ctgaggcatg cggtac 16

<210> 1137
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1137
aaccctctcc acctgt 16

<210> 1138
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1138
gtagactaca tccagc 16

<210> 1139
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1139
ggtccgcctg cagaat 16

<210> 1140
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1140
gggtcaaaag cgatgg 16

<210> 1141
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1141
agctatggaa atgcca 16

<210> 1142
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1142
tctccagttc ccattt 16

<210> 1143
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1143
agcctcctct ctattc 16

<210> 1144
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1144
cggaggacat tgaacc 16

<210> 1145
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1145
agccgctgcc tgactg 16

<210> 1146
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1146
tcagtgttca agcagg 16

<210> 1147
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1147
tacttaccgg gtaaga 16

<210> 1148
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1148
cctgggcggc gacaag 16

<210> 1149
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1149
tgaccaagca cagcaa 16

<210> 1150
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1150
gcaccattct gcaacg 16

<210> 1151
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1151
tctatagttt aagagc 16

<210> 1152
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1152
tcccgcctca gggctc 16

<210> 1153
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1153
acaccatctc atgagc 16

<210> 1154
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1154
gtttttacaa tagtgc 16

<210> 1155
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1155
gcttgcttga gcagcc 16

<210> 1156
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1156
gccgtgtcac cctaag 16

<210> 1157
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1157
cccccgctga ttccac 16

<210> 1158
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1158
cctcaggtgg aaacac 16

<210> 1159
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1159
ggtccagtta agctgg 16

<210> 1160
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1160
gccaggtagc cgtgtt 16

<210> 1161
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1161
gatgactgaa ctcagc 16

<210> 1162
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1162
cctcctccag tttgct 16

<210> 1163
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1163
taaaccttgt ctccga 16

<210> 1164
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1164
ttttgtaagt gcaacc 16

<210> 1165
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1165
gagacctccc taaact 16

<210> 1166
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1166
gcaaggctaa gttccg 16

<210> 1167
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1167
caaagacaag aacccc 16

<210> 1168
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1168
acaaaactgc attgcc 16

<210> 1169
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1169
actaaacccc acaccc 16

<210> 1170
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1170
tgagatccaa ctcggc 16

<210> 1171
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1171
ggcccacagg atcctg 16

<210> 1172
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1172
cttctgttag atacaa 16

<210> 1173
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1173
taacccccctg aaactg 16

<210> 1174
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1174
attcctggac aggcaa 16

<210> 1175
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1175
ccaggtttgg atggaa 16

<210> 1176
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1176
gggaaatgaa cgcaat 16

<210> 1177
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1177
ctgagtgctc tcggct 16

<210> 1178
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1178
ggtacacggc tctcca 16

<210> 1179
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1179
tcttgggcac tctcag 16

<210> 1180
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1180
atgtctcaaa ctccac 16

<210> 1181
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1181
ccgcccaaaa ccatca 16

<210> 1182
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1182
gcacacacaa gagacc 16

<210> 1183
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1183
gaattatgga attgca 16

<210> 1184
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1184
actcaagtca gtacag 16

<210> 1185
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1185
gtaatcacac ccacac 16

<210> 1186
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1186
ttcagaattt ccacta 16

<210> 1187
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1187
attggttcaa aagcag 16

<210> 1188
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1188
gttgggtcaa acactt 16

<210> 1189
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1189
acatgaagtg agcctt 16

<210> 1190
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1190
tttggcacct tcacct 16

<210> 1191
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1191
ttagagggct agtgtc 16

<210> 1192
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1192
aactcaggtg actaca 16

<210> 1193
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1193
ggagtcatta gtgcta 16

<210> 1194
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1194
acagccattg cataag 16

<210> 1195
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1195
tataccgagg aattcg 16

<210> 1196
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1196
cccacctcca gttatg 16

<210> 1197
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1197
caaggaaaag tgcact 16

<210> 1198
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1198
tgaggatctc cagtat 16

<210> 1199
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1199
ttcatgatca tttgtc 16

<210> 1200
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1200
ccttcttatg ttatcc 16

<210> 1201
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1201
ctttgtggac cttctg 16

<210> 1202
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1202
ccatgccgac gagggt 16

<210> 1203
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1203
gctgtgattc ccaact 16

<210> 1204
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1204
cgtagtccat ggtact 16

<210> 1205
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1205
caaggctttt gatgac 16

<210> 1206
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1206
ggatgtcctt cccaat 16

<210> 1207
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1207
ggctcagtga cccggg 16

<210> 1208
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1208
attaaccctc tccacc 16

<210> 1209
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1209
ggtagactac atccag 16

<210> 1210
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1210
tggtccgcct gcagaa 16

<210> 1211
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1211
cagctatgga aatgcc 16

<210> 1212
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1212
actctccagt tcccat 16

<210> 1213
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1213
caagcctcct ctctat 16

<210> 1214
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1214
ttcggaggac attgaa 16

<210> 1215
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1215
aagccgctgc ctgact 16

<210> 1216
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1216
ttcagtgttc aagcag 16

<210> 1217
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1217
tcctgggcgg cgacaa 16

<210> 1218
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1218
ggcaccattc tgcaac 16

<210> 1219
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1219
caaccctcta tagttt 16

<210> 1220
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1220
ggagccctcc ctcccg 16

<210> 1221
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1221
tgtgtgatcc cctagg 16

<210> 1222
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1222
gccagtgttt ttacaa 16

<210> 1223
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1223
tgagccacca gtggac 16

<210> 1224
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1224
ccccccgctg attcca 16

<210> 1225
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1225
agcctcaggt ggaaac 16

<210> 1226
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1226
gggtccagtt aagctg 16

<210> 1227
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1227
tagatgactg aactca 16

<210> 1228
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1228
gcctcctcca gtttgc 16

<210> 1229
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1229
gataaacctt gtctcc 16

<210> 1230
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1230
gttttgtaag tgcaac 16

<210> 1231
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1231
ggagacctcc ctaaac 16

<210> 1232
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1232
ggcaaggcta agttcc 16

<210> 1233
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1233
cagcaaagac aagaac 16

<210> 1234
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1234
gtacaaaact gcattg 16

<210> 1235
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1235
cactaaaccc cacacc 16

<210> 1236
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1236
gtgagatcca actcgg 16

<210> 1237
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1237
tgggcccaca ggatcc 16

<210> 1238
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1238
acttctgtta gataca 16

<210> 1239
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1239
gtaacccccct gaaact 16

<210> 1240
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1240
aacattcctg gacagg 16

<210> 1241
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1241
cccaggtttg gatgga 16

<210> 1242
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1242
agggaaatga acgcaa 16

<210> 1243
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1243
gctgagtgct ctcggc 16

<210> 1244
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1244
gggtacacgg ctctcc 16

<210> 1245
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1245
gtcttgggca ctctca 16

<210> 1246
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1246
taatgtctca aactcc 16

<210> 1247
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1247
accgcccaaa accatc 16

<210> 1248
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1248
tgcacacaca agagac 16

<210> 1249
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1249
ggaattatgg aattgc 16

<210> 1250
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1250
aactcaagtc agtaca 16

<210> 1251
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1251
ccctgtaatc acaccc 16

<210> 1252
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1252
tattggttca aaagca 16

<210> 1253
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1253
ctgttgggtc aaacac 16

<210> 1254
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1254
aacatgaagt gagcct 16

<210> 1255
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1255
ttttggcacc ttcacc 16

<210> 1256
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1256
attagagggc tagtgt 16

<210> 1257
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1257
aaactcaggt gactac 16

<210> 1258
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1258
tggagtcatt agtgct 16

<210> 1259
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1259
aacagccatt gcataa 16

<210> 1260
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1260
caagatatac cgagga 16

<210> 1261
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1261
ttcccctggc agagac 16

<210> 1262
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1262
ccctcgctcc agcttc 16

<210> 1263
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1263
cttactttga ggatct 16

<210> 1264
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1264
tactgctggc ctttat 16

<210> 1265
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1265
cggagccttc ttatgt 16

<210> 1266
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1266
tggtgccttt gtggac 16

<210> 1267
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1267
cagacccatg ccgacg 16

<210> 1268
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1268
aagcggctgt gattcc 16

<210> 1269
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1269
tctttccgta gtccat 16

<210> 1270
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1270
cacccaaaaa ctccct 16

<210> 1271
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1271
ggcacggatg tccttc 16

<210> 1272
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1272
agattggctc agtgac 16

<210> 1273
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1273
ctgggttcat taaccc 16

<210> 1274
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1274
cacgaggtag actaca 16

<210> 1275
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1275
gttcttggtc cgcctg 16

<210> 1276
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1276
accctcttta tccccc 16

<210> 1277
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1277
tgtgctcagc tatgga 16

<210> 1278
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1278
ttagtctaaa gtaaac 16

<210> 1279
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1279
tgctggttcc ttcaag 16

<210> 1280
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1280
tcattcttcg gaggac 16

<210> 1281
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1281
atcaggaagc cgctgc 16

<210> 1282
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1282
atggcccacc acctgc 16

<210> 1283
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1283
gctaattttc tgactg 16

<210> 1284
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1284
gtcaatcctg ggcggc 16

<210> 1285
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1285
tcatgattgc aaagct 16

<210> 1286
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1286
agctttgtga acccat 16

<210> 1287
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1287
gcccaagccc agtcca 16

<210> 1288
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1288
agggtatatg aaagtt 16

<210> 1289
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1289
agccagtgtg tattgc 16

<210> 1290
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1290
ttgcaccctt gaggag 16

<210> 1291
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1291
gctaggtgcc agggta 16

<210> 1292
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1292
ccccccccc cgctga 16

<210> 1293
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1293
acattcccac agggcc 16

<210> 1294
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1294
ggatgtggca aaggac 16

<210> 1295
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1295
gccctattgt gtggca 16

<210> 1296
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1296
atttttcttt gaccgg 16

<210> 1297
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1297
acgaagcctc ctccag 16

<210> 1298
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1298
tcacccgata aacctt 16

<210> 1299
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1299
cccaaacagg cagttt 16

<210> 1300
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1300
tattcggaga cctccc 16

<210> 1301
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1301
acctgggcaa ggctaa 16

<210> 1302
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1302
cttactccac acctta 16

<210> 1303
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1303
gtttggtaca aaactg 16

<210> 1304
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1304
ttgtctcact aaaccc 16

<210> 1305
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1305
aagaccagtg agatcc 16

<210> 1306
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1306
aaccacctgt agggac 16

<210> 1307
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1307
tgggtacttc tgttag 16

<210> 1308
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1308
acagctgtaa cccccct 16

<210> 1309
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1309
tggtggatat aaaagc 16

<210> 1310
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1310
agcgattgtc ttgttt 16

<210> 1311
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1311
tgccgtggca actctg 16

<210> 1312
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1312
gtttttcctc agtccc 16

<210> 1313
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1313
ggcacctcca tgttgc 16

<210> 1314
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1314
tgctggtctt gggcac 16

<210> 1315
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1315
ccttatagct tacctg 16

<210> 1316
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1316
agagtcaccg cccaaa 16

<210> 1317
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1317
cttgccgtgc acacac 16

<210> 1318
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1318
tggtttgcag ggatct 16

<210> 1319
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1319
acaaagaact caagtc 16

<210> 1320
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1320
gactgctccc tgtaat 16

<210> 1321
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1321
atgtgtttag gcattc 16

<210> 1322
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1322
cattgggtta tgaaat 16

<210> 1323
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1323
catgcctgtt gggtca 16

<210> 1324
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1324
gctcagcacc aacatg 16

<210> 1325
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1325
actccaaccc ttttgg 16

<210> 1326
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1326
attctattag agggct 16

<210> 1327
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1327
aagctttaaa ctcagg 16

<210> 1328
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1328
cttgttttat ggagtc 16

<210> 1329
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1329
agtgcataac agccat 16

<210> 1330
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1330
ccaagatata ccgagg 16

<210> 1331
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1331
aatcttcccc tggcag 16

<210> 1332
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1332
accctcgctc cagctt 16

<210> 1333
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1333
gggcttactt tgagga 16

<210> 1334
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1334
gtactgctgg ccttta 16

<210> 1335
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1335
acggagcctt cttatg 16

<210> 1336
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1336
gtggtgcctt tgtgga 16

<210> 1337
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1337
ccagacccat gccgac 16

<210> 1338
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1338
aaagcggctg tgattc 16

<210> 1339
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1339
ttctttccgt agtcca 16

<210> 1340
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1340
tcacccaaaa actccc 16

<210> 1341
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1341
agggcacgga tgtcct 16

<210> 1342
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1342
gagattggct cagtga 16

<210> 1343
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1343
gctgggttca ttaacc 16

<210> 1344
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1344
taagtgcttt gattcg 16

<210> 1345
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1345
agttcttggt ccgcct 16

<210> 1346
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1346
caccctcttt atcccc 16

<210> 1347
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1347
ctgtgctcag ctatgg 16

<210> 1348
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1348
ctttagtcta aagtaa 16

<210> 1349
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1349
actcttgggc tttctc 16

<210> 1350
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1350
ttcattcttc ggagga 16

<210> 1351
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1351
catcaggaag ccgctg 16

<210> 1352
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1352
gccatggccc accacc 16

<210> 1353
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1353
gctttcatgc taattt 16

<210> 1354
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1354
ggtcaatcct gggcgg 16

<210> 1355
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1355
ctcatgattg caaagc 16

<210> 1356
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1356
ctcagcagtc aaaacc 16

<210> 1357
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1357
gttcctagaa gaagcc 16

<210> 1358
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1358
gagggtatat gaaagt 16

<210> 1359
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1359
tagctggtga tagcca 16

<210> 1360
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1360
tgttgcaccc ttgagg 16

<210> 1361
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1361
tcatttgcta ggtgcc 16

<210> 1362
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1362
ggtcaacctc ctctcc 16

<210> 1363
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1363
tacattccca cagggc 16

<210> 1364
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1364
cgccaggtca cacaga 16

<210> 1365
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1365
ggccctattg tgtggc 16

<210> 1366
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1366
gatttttctt tgaccg 16

<210> 1367
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1367
cacgaagcct cctcca 16

<210> 1368
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1368
ttcacccgat aaacct 16

<210> 1369
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1369
acccaaacag gcagtt 16

<210> 1370
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1370
gtattcggag acctcc 16

<210> 1371
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1371
aacctgggca aggcta 16

<210> 1372
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1372
tgcttactcc acacct 16

<210> 1373
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1373
ccatgtttgg tacaaa 16

<210> 1374
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1374
cttgtctcac taaacc 16

<210> 1375
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1375
taagaccagt gagatc 16

<210> 1376
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1376
aaaccacctg taggga 16

<210> 1377
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1377
atgggtactt ctgtta 16

<210> 1378
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1378
tagaacagct gtaacc 16

<210> 1379
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1379
gctggtggat ataaaa 16

<210> 1380
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1380
gagcgattgt cttgtt 16

<210> 1381
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1381
ttgccgtggc aactct 16

<210> 1382
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1382
agtttttcct cagtcc 16

<210> 1383
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1383
aggcacctcc atgttg 16

<210> 1384
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1384
ggagattcct cctgct 16

<210> 1385
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1385
cccttatagc ttacct 16

<210> 1386
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1386
gagagtcacc gcccaa 16

<210> 1387
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1387
tcttgccgtg cacaca 16

<210> 1388
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1388
gtggtttgca gggatc 16

<210> 1389
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1389
ggtctacaaa gaactc 16

<210> 1390
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1390
ggactgctcc ctgtaa 16

<210> 1391
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1391
gatgtgttta ggcatt 16

<210> 1392
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1392
atcattgggt tatgaa 16

<210> 1393
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1393
acatgcctgt tgggtc 16

<210> 1394
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1394
agctcagcac caacat 16

<210> 1395
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1395
gactccaacc cttttg 16

<210> 1396
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1396
aattctatta gagggc 16

<210> 1397
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1397
gaagctttaa actcag 16

<210> 1398
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1398
acttgtttta tggagt 16

<210> 1399
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1399
gagtgcataa cagcca 16

<210> 1400
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1400
acaggtcctc cagtcc 16

<210> 1401
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1401
tgtcgctgca gggcct 16

<210> 1402
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1402
ttttgttgca ccctcg 16

<210> 1403
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1403
tgctctctgg gtccat 16

<210> 1404
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1404
ccagtttctg tactgc 16

<210> 1405
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1405
atctgcaagg gcacgg 16

<210> 1406
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1406
ttggcgatgg tggtgc 16

<210> 1407
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1407
ccctctgtga agggtg 16

<210> 1408
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1408
gtaatcccgg tcaaag 16

<210> 1409
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1409
gtgtccacca cttctt 16

<210> 1410
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1410
gtattgccag ctaagg 16

<210> 1411
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1411
aagattggct ctggct 16

<210> 1412
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1412
ccgctttcag ctgaga 16

<210> 1413
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1413
gagcttgact cctctg 16

<210> 1414
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1414
gccccctcat gtaagt 16

<210> 1415
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1415
atatctctcc tggtgg 16

<210> 1416
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1416
ataaacttta cctcac 16

<210> 1417
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1417
cttctccttg ctgcac 16

<210> 1418
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1418
cacccggccc cccaat 16

<210> 1419
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1419
atccaactgt tctaac 16

<210> 1420
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1420
atatgccccc aggagg 16

<210> 1421
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1421
caccccaatg accatc 16

<210> 1422
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1422
tggttctcac atactc 16

<210> 1423
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1423
ctagagatct gagctt 16

<210> 1424
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1424
cagcttgatg agtagg 16

<210> 1425
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1425
gggcctcctc cttgag 16

<210> 1426
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1426
aagttggtgc tcagac 16

<210> 1427
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1427
acagcgggtc ctccct 16

<210> 1428
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1428
tcgcataaaa ctttgc 16

<210> 1429
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1429
cagaggacgg gcagcc 16

<210> 1430
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1430
agtccatccg ggttct 16

<210> 1431
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1431
cccacttgag tcattt 16

<210> 1432
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1432
agagcgggag gtgaca 16

<210> 1433
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1433
tcaggcccga tacatt 16

<210> 1434
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1434
attattctca tggtac 16

<210> 1435
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1435
ccttagggag gcccta 16

<210> 1436
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1436
aaaattctat tgggcc 16

<210> 1437
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1437
ttttcaccat agcacg 16

<210> 1438
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1438
gtccttactg cagttt 16

<210> 1439
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1439
cagggatttt ccaaca 16

<210> 1440
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1440
gtctcacctg tattcg 16

<210> 1441
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1441
ttgcactaaa agctga 16

<210> 1442
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1442
ccagaaatcc ttatgc 16

<210> 1443
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1443
gttccatgta tgccca 16

<210> 1444
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1444
acactcaatc ataccc 16

<210> 1445
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1445
ccaattcagc taagac 16

<210> 1446
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1446
aggagttgct gaaacc 16

<210> 1447
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1447
gtcatatcag atgggt 16

<210> 1448
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1448
ctacgaggcc tttaga 16

<210> 1449
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1449
cctctggcac taaatc 16

<210> 1450
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1450
tggctgggcg agcgat 16

<210> 1451
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1451
ctgacttggt tgccgt 16

<210> 1452
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1452
gggcctgtta ttaaac 16

<210> 1453
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1453
tgatccttga ggcacc 16

<210> 1454
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1454
aactaccatg caaagg 16

<210> 1455
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1455
actccttatg ttttga 16

<210> 1456
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1456
ccagacagcg agagtc 16

<210> 1457
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1457
gcatgatgta aaattg 16

<210> 1458
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1458
aggattactc ctgaag 16

<210> 1459
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1459
aaataatggt aggtct 16

<210> 1460
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1460
ggtatattcc tgacca 16

<210> 1461
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1461
tggaatccag atgtgt 16

<210> 1462
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1462
aatatcaaca catcat 16

<210> 1463
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1463
ccagtgatca cttcca 16

<210> 1464
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1464
aacattgaaa caccag 16

<210> 1465
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1465
agcttccata agccag 16

<210> 1466
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1466
ggtagggctc taattc 16

<210> 1467
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1467
tagagggaat tgtgtg 16

<210> 1468
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1468
gctgtgatgt gggact 16

<210> 1469
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1469
gaaagtgtgg gagtgc 16

<210> 1470
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1470
gacaggtcct ccagtc 16

<210> 1471
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1471
atgtcgctgc agggcc 16

<210> 1472
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1472
tactgctctc tgggtc 16

<210> 1473
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1473
accagtttct gtactg 16

<210> 1474
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1474
catctgcaag ggcacg 16

<210> 1475
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1475
attggcgatg gtggtg 16

<210> 1476
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1476
tccctctgtg aagggt 16

<210> 1477
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1477
ctggtaatcc cggtca 16

<210> 1478
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1478
tgtgtccacc acttct 16

<210> 1479
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1479
agtattgcca gctaag 16

<210> 1480
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1480
gaagattggc tctggc 16

<210> 1481
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1481
accgctttca gctgag 16

<210> 1482
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1482
tgagcttgac tcctct 16

<210> 1483
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1483
tgccccctca tgtaag 16

<210> 1484
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1484
gcatatctct cctggt 16

<210> 1485
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1485
ctcagttcca taaact 16

<210> 1486
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1486
gccttctcct tgctgc 16

<210> 1487
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1487
acacccggcc ccccaa 16

<210> 1488
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1488
tatccaactg ttctaa 16

<210> 1489
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1489
gatatgcccc caggag 16

<210> 1490
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1490
ccaccccaat gaccat 16

<210> 1491
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1491
ttggttctca catact 16

<210> 1492
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1492
tctagagatc tgagct 16

<210> 1493
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1493
ccagcttgat gagtag 16

<210> 1494
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1494
caagttggtg ctcaga 16

<210> 1495
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1495
tcaactagga tacagc 16

<210> 1496
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1496
atccttcttc gcataa 16

<210> 1497
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1497
aatcagagga cgggca 16

<210> 1498
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1498
ctagtccatc cgggtt 16

<210> 1499
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1499
ccccacttga gtcatt 16

<210> 1500
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1500
cagagcggga ggtgac 16

<210> 1501
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1501
atcaggcccg atacat 16

<210> 1502
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1502
ctcaagacaa catggg 16

<210> 1503
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1503
cccttaggga ggccct 16

<210> 1504
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1504
cttactcaat taactc 16

<210> 1505
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1505
actttttcac catagc 16

<210> 1506
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1506
tgtccttact gcagtt 16

<210> 1507
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1507
ccagggattt tccaac 16

<210> 1508
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1508
ggtctcacct gtattc 16

<210> 1509
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1509
tttgcactaa aagctg 16

<210> 1510
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1510
cccagaaatc cttatg 16

<210> 1511
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1511
cgttccatgt atgccc 16

<210> 1512
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1512
cacactcaat catacc 16

<210> 1513
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1513
ggccaattca gctaag 16

<210> 1514
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1514
cctacgaggc ctttag 16

<210> 1515
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1515
acctctggca ctaaat 16

<210> 1516
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1516
ttggctgggc gagcga 16

<210> 1517
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1517
gctgacttgg ttgccg 16

<210> 1518
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1518
tgggcctgtt attaaa 16

<210> 1519
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1519
ctgatccttg aggcac 16

<210> 1520
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1520
caactaccat gcaaag 16

<210> 1521
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1521
aactccttat gttttg 16

<210> 1522
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1522
tccagacagc gagagt 16

<210> 1523
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1523
ggcatgatgt aaaatt 16

<210> 1524
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1524
gcaggattac tcctga 16

<210> 1525
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1525
acagtgaaac aagcaa 16

<210> 1526
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1526
tggtatattc ctgacc 16

<210> 1527
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1527
ccttaatgta aattcc 16

<210> 1528
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1528
atgtgaatat caacac 16

<210> 1529
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1529
cccagtgatc acttcc 16

<210> 1530
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1530
gaacattgaa acacca 16

<210> 1531
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1531
cagcttccat aagcca 16

<210> 1532
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1532
gagatcacaa gggtag 16

<210> 1533
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1533
atagagggaa ttgtgt 16

<210> 1534
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1534
agctgtgatg tgggac 16

<210> 1535
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1535
gttggaggaa agtgtg 16

<210> 1536
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1536
tctgacataa gcccag 16

<210> 1537
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1537
agaaccacct atataa 16

<210> 1538
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1538
atataccgag gaattc 16

<210> 1539
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1539
atcccacctc cagtta 16

<210> 1540
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1540
ccaaggaaaa gtgcac 16

<210> 1541
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1541
ttgaggatct ccagta 16

<210> 1542
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1542
gtgccagttt ttgtct 16

<210> 1543
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1543
gccttcttat gttatc 16

<210> 1544
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1544
cctttgtgga ccttct 16

<210> 1545
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1545
cccatgccga cgaggg 16

<210> 1546
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1546
ggctgtgatt cccaac 16

<210> 1547
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1547
ccgtagtcca tggtac 16

<210> 1548
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1548
ttgtcaaggc ttttga 16

<210> 1549
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1549
cggatgtcct tcccaa 16

<210> 1550
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1550
tggctcagtg acccgg 16

<210> 1551
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1551
ttcattaacc ctctcc 16

<210> 1552
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1552
aggtagacta catcca 16

<210> 1553
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1553
ttggtccgcc tgcaga 16

<210> 1554
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1554
ttgggtcaaa agcgat 16

<210> 1555
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1555
tcagctatgg aaatgc 16

<210> 1556
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1556
ctaaagtaaa ctgctt 16

<210> 1557
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1557
gttccttcaa gcctcc 16

<210> 1558
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1558
cttcggagga cattga 16

<210> 1559
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1559
gaagccgctg cctgac 16

<210> 1560
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1560
cccttcagtg ttcaag 16

<210> 1561
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1561
tttacttacc gggtaa 16

<210> 1562
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1562
atcctgggcg gcgaca 16

<210> 1563
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1563
aggcaccatt ctgcaa 16

<210> 1564
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1564
tgagctgttt ccccaa 16

<210> 1565
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1565
ccagtccaat tgtgca 16

<210> 1566
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1566
tgttcactgt gtgatc 16

<210> 1567
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1567
gcctcttaca tgtgtc 16

<210> 1568
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1568
tgtgagccac cagtgg 16

<210> 1569
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1569
gggccgtgtc acccta 16

<210> 1570
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1570
cccccccgct gattcc 16

<210> 1571
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1571
accagcctca ggtgga 16

<210> 1572
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1572
caaaggacag accggg 16

<210> 1573
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1573
aggccaggta gccgtg 16

<210> 1574
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1574
ttagatgact gaactc 16

<210> 1575
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1575
agcctcctcc agtttg 16

<210> 1576
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1576
cgataaacct tgtctc 16

<210> 1577
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1577
cagttttgta agtgca 16

<210> 1578
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1578
cggagacctc cctaaa 16

<210> 1579
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1579
gggcaaggct aagttc 16

<210> 1580
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1580
ccagcaaaga caagaa 16

<210> 1581
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1581
ggtacaaaac tgcatt 16

<210> 1582
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1582
tcactaaacc ccacac 16

<210> 1583
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1583
cagtgagatc caactc 16

<210> 1584
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1584
atgggcccac aggatc 16

<210> 1585
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1585
tacttctgtt agatac 16

<210> 1586
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1586
tgtaaccccc tgaaac 16

<210> 1587
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1587
tgaaacattc ctggac 16

<210> 1588
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1588
acccaggttt ggatgg 16

<210> 1589
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1589
gtggcaactc tgtaag 16

<210> 1590
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1590
ggctgagtgc tctcgg 16

<210> 1591
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1591
agggtacacg gctctc 16

<210> 1592
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1592
ggtcttgggc actctc 16

<210> 1593
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1593
ataatgtctc aaactc 16

<210> 1594
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1594
caccgcccaa aaccat 16

<210> 1595
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1595
cgtgcacaca caagag 16

<210> 1596
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1596
gggaattatg gaattg 16

<210> 1597
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1597
gaactcaagt cagtac 16

<210> 1598
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1598
ctccctgtaa tcacac 16

<210> 1599
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1599
taggcattca gaattt 16

<210> 1600
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1600
attattggtt caaaag 16

<210> 1601
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1601
cctgttgggt caaaca 16

<210> 1602
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1602
ccaacatgaa gtgagc 16

<210> 1603
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1603
cttttggcac cttcac 16

<210> 1604
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1604
tattagaggg ctagtg 16

<210> 1605
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1605
taaactcagg tgacta 16

<210> 1606
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1606
atggagtcat tagtgc 16

<210> 1607
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1607
taacagccat tgcata 16

<210> 1608
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1608
gatataccga ggaatt 16

<210> 1609
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1609
gatcccacct ccagtt 16

<210> 1610
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1610
caccaaggaa aagtgc 16

<210> 1611
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1611
actttgagga tctcca 16

<210> 1612
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1612
cgtgccagtt tttgtc 16

<210> 1613
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1613
agccttctta tgttat 16

<210> 1614
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1614
gcctttgtgg accttc 16

<210> 1615
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1615
acccatgccg acgagg 16

<210> 1616
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1616
cggctgtgat tcccaa 16

<210> 1617
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1617
tccgtagtcc atggta 16

<210> 1618
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1618
tcaatttgtc aaggct 16

<210> 1619
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1619
acggatgtcc ttccca 16

<210> 1620
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1620
ttggctcagt gacccg 16

<210> 1621
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1621
ggttcattaa ccctct 16

<210> 1622
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1622
gaggtagact acatcc 16

<210> 1623
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1623
cttggtccgc ctgcag 16

<210> 1624
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1624
tttgggtcaa aagcga 16

<210> 1625
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1625
gctcagctat ggaaat 16

<210> 1626
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1626
gtctaaagta aactgc 16

<210> 1627
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1627
tggttccttc aagcct 16

<210> 1628
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1628
tcttcggagg acattg 16

<210> 1629
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1629
ggaagccgct gcctga 16

<210> 1630
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1630
gcccttcagt gttcaa 16

<210> 1631
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1631
gtttacttac cgggta 16

<210> 1632
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1632
aatcctgggc ggcgac 16

<210> 1633
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1633
acaggcacca ttctgc 16

<210> 1634
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1634
ccatctgagc tgtttc 16

<210> 1635
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1635
cccagtccaa ttgtgc 16

<210> 1636
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1636
ttgctgtaag ggacaa 16

<210> 1637
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1637
cagagcctct tacatg 16

<210> 1638
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1638
atgtgagcca ccagtg 16

<210> 1639
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1639
tgggccgtgt caccct 16

<210> 1640
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1640
ccccccccgc tgattc 16

<210> 1641
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1641
ggaccagcct caggtg 16

<210> 1642
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1642
gcaaaggaca gaccgg 16

<210> 1643
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1643
caggccaggt agccgt 16

<210> 1644
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1644
tttagatgac tgaact 16

<210> 1645
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1645
aagcctcctc cagttt 16

<210> 1646
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1646
ccgataaacc ttgtct 16

<210> 1647
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1647
gcagttttgt aagtgc 16

<210> 1648
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1648
tcggagacct ccctaa 16

<210> 1649
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1649
tgggcaaggc taagtt 16

<210> 1650
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1650
actccacacc ttaatt 16

<210> 1651
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1651
tggtacaaaa ctgcat 16

<210> 1652
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1652
ctcactaaac cccaca 16

<210> 1653
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1653
ccagtgagat ccaact 16

<210> 1654
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1654
gatgggccca caggat 16

<210> 1655
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1655
gtacttctgt tagata 16

<210> 1656
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1656
gctgtaaccc cctgaa 16

<210> 1657
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1657
gccctgaaac attcct 16

<210> 1658
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1658
aacccaggtt tggatg 16

<210> 1659
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1659
cgtggcaact ctgtaa 16

<210> 1660
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1660
tcggctgagt gctctc 16

<210> 1661
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1661
cagggtacac ggctct 16

<210> 1662
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1662
tggtcttggg cactct 16

<210> 1663
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1663
atagcttacc tgtggg 16

<210> 1664
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1664
tcaccgccca aaacca 16

<210> 1665
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1665
ccgtgcacac acaaga 16

<210> 1666
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1666
gatctgggaa ttatgg 16

<210> 1667
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1667
agaactcaag tcagta 16

<210> 1668
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1668
gctccctgta atcaca 16

<210> 1669
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1669
tgtttaggca ttcaga 16

<210> 1670
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1670
tgaaattatt ggttca 16

<210> 1671
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1671
gcctgttggg tcaaac 16

<210> 1672
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1672
accaacatga agtgag 16

<210> 1673
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1673
ccttttggca ccttca 16

<210> 1674
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1674
ctattagagg gctagt 16

<210> 1675
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1675
tttaaactca ggtgac 16

<210> 1676
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1676
tatggagtca ttagtg 16

<210> 1677
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1677
ataacagcca ttgcat 16

<210> 1678
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1678
gttttgttgc accctc 16

<210> 1679
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1679
attctgtgtg ctcact 16

<210> 1680
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1680
cagattctgt gtgctc 16

<210> 1681
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1681
gtcagcagga gtagca 16

<210> 1682
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1682
cagtcagcag gagtag 16

<210> 1683
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1683
tcagtcagca ggagta 16

<210> 1684
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1684
ctcattatca gtcagc 16

<210> 1685
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1685
caggcctcat tatcag 16

<210> 1686
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1686
ccaggcctca ttatca 16

<210> 1687
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1687
tccaggcctc attatc 16

<210> 1688
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1688
ttccaggcct cattat 16

<210> 1689
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1689
gttccaggcc tcatta 16

<210> 1690
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1690
cgttccaggc ctcatt 16

<210> 1691
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1691
ccgttccagg cctcat 16

<210> 1692
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1692
tccgttccag gcctca 16

<210> 1693
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1693
aatccgttcc aggcct 16

<210> 1694
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1694
gaatccgttc caggcc 16

<210> 1695
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1695
cgaatccgtt ccaggc 16

<210> 1696
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1696
acgaatccgt tccagg 16

<210> 1697
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1697
cacgaatccg ttccag 16

<210> 1698
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1698
gccacgaatc cgttcc 16

<210> 1699
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1699
agccacgaat ccgttc 16

<210> 1700
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1700
cagccacgaa tccgtt 16

<210> 1701
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1701
gcagccacga atccgt 16

<210> 1702
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1702
agcagccacg aatccg 16

<210> 1703
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1703
tcctgggcag ttcagc 16

<210> 1704
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1704
attcctgggc agttca 16

<210> 1705
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1705
tcattcctgg gcagtt 16

<210> 1706
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1706
gtccagagct ttacgg 16

<210> 1707
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1707
gttgtccaga gcttta 16

<210> 1708
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1708
ggttgtccag agcttt 16

<210> 1709
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1709
aggttgtcca gagctt 16

<210> 1710
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1710
aaggttgtcc agagct 16

<210> 1711
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1711
caaggttgtc cagagc 16

<210> 1712
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1712
gcaaggttgt ccagag 16

<210> 1713
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1713
tgtcttgcaa ggttgt 16

<210> 1714
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1714
ttgtcttgca aggttg 16

<210> 1715
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1715
tgttatcctc aagctc 16

<210> 1716
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1716
gcctgcagaa tcttat 16

<210> 1717
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1717
cccctgccag gcatat 16

<210> 1718
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1718
tgggtcaaaa gcgatg 16

<210> 1719
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1719
ttattgcagg ctccaa 16

<210> 1720
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1720
ttacttaccg ggtaag 16

<210> 1721
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1721
cagcaaacac gctccc 16

<210> 1722
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1722
ggccgtgtca ccctaa 16

<210> 1723
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1723
ggccaggtag ccgtgt 16

<210> 1724
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1724
gctgggtctg acccac 16

<210> 1725
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1725
aaggagttgc tgaaac 16

<210> 1726
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1726
gcaggttcac atgaca 16

<210> 1727
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1727
tctgttagat acaaac 16

<210> 1728
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1728
tgggaaactc aactgg 16

<210> 1729
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1729
tggatggaag gaacct 16

<210> 1730
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1730
cattcagaat ttccac 16

<210> 1731
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1731
cccaccattg atgggt 16

<210> 1732
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1732
tcactatcga tcaaat 16

<210> 1733
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1733
cactttacat gcacga 16

<210> 1734
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1734
tcatcataga tactcc 16

<210> 1735
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1735
ggaggtgtgc ctgtca 16

<210> 1736
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1736
gctactcact gccagc 16

<210> 1737
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1737
agaaatgacc ctgttc 16

<210> 1738
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1738
cacgatctca tttttc 16

<210> 1739
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1739
atgcacgatc tcattt 16

<210> 1740
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1740
acatgcacga tctcat 16

<210> 1741
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1741
tttacatgca cgatct 16

<210> 1742
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1742
actttacatg cacgat 16

<210> 1743
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1743
gtgtcagtca ttatgc 16

<210> 1744
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1744
gttaactgtg caccta 16

<210> 1745
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1745
agcttgtaag atgtta 16

<210> 1746
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1746
gaagatcctt aaccct 16

<210> 1747
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1747
acattggtta ggtcag 16

<210> 1748
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1748
acacattggt taggtc 16

<210> 1749
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1749
ggaattcctc agatga 16

<210> 1750
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1750
gtttatggaa ttcctc 16

<210> 1751
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1751
ggtcctgccg tgttta 16

<210> 1752
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1752
tcctatcaca ttgagt 16

<210> 1753
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1753
tgcctctaag gccttc 16

<210> 1754
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1754
atcttggtgt tggttc 16

<210> 1755
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1755
ttaagtttca agccct 16

<210> 1756
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1756
gttcatgacc tcctta 16

<210> 1757
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1757
gtcctctgca agttca 16

<210> 1758
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1758
gatcatccag acaggg 16

<210> 1759
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1759
gaacttgcca gttcca 16

<210> 1760
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1760
tgcttgtcaa tgtcag 16

<210> 1761
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1761
agacatactg cttgtc 16

<210> 1762
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1762
tactatgaaa atggtc 16

<210> 1763
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1763
agcaactaat tctact 16

<210> 1764
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1764
acaaattggc agcaac 16

<210> 1765
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1765
acacaaattg gcagca 16

<210> 1766
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1766
cacctatata aattgc 16

<210> 1767
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1767
gcaattttat ggaacc 16

<210> 1768
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1768
cttagtagtg acagct 16

<210> 1769
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1769
agcctaactg atgcct 16

<210> 1770
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1770
ggtctcactc gcaggt 16

<210> 1771
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1771
ggctattcat tctggc 16

<210> 1772
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1772
ggagatctgg ctattc 16

<210> 1773
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1773
gctactggtt ctggcc 16

<210> 1774
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1774
gagtactttg aattca 16

<210> 1775
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1775
gtctggctat ctctga 16

<210> 1776
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1776
agacattgca gtctgg 16

<210> 1777
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1777
taaatttgca ggtggt 16

<210> 1778
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1778
cttaaatttg caggtg 16

<210> 1779
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1779
ggatttagaa atcccc 16

<210> 1780
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1780
tgtgttcttt ccgtgt 16

<210> 1781
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1781
gacaatgaag cttcac 16

<210> 1782
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1782
ttaactgggt gagctt 16

<210> 1783
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1783
taatgtgatt cacagg 16

<210> 1784
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1784
ggtttaatgt gattca 16

<210> 1785
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1785
cctgaaaaaa ggcttc 16

<210> 1786
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1786
tgtaacaaca atcctg 16

<210> 1787
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1787
ttactatatt tggagc 16

<210> 1788
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1788
tgtctcctat cagtcc 16

<210> 1789
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1789
caatttagca ggaacc 16

<210> 1790
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1790
gattatgctc ttcacc 16

<210> 1791
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1791
tatctgatta tgctct 16

<210> 1792
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1792
tgattacgct ttgcta 16

<210> 1793
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1793
tctgattacg ctttgc 16

<210> 1794
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1794
agatactctg gacact 16

<210> 1795
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1795
ggcagcttgt gatcca 16

<210> 1796
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1796
ccgtatagga atctga 16

<210> 1797
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1797
ggtgatttgg ccacgg 16

<210> 1798
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1798
agtgatctcc aggccc 16

<210> 1799
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1799
gtgactgcca aagtgt 16

<210> 1800
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1800
ttgataaaga tgcctc 16

<210> 1801
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1801
tttcatggta ggtgtt 16

<210> 1802
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1802
atactcctca atattt 16

<210> 1803
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1803
tagatactcc tcaata 16

<210> 1804
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1804
catcatagat actcct 16

<210> 1805
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1805
gttcatcata gatact 16

<210> 1806
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1806
gatctctatc ctgtgt 16

<210> 1807
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1807
gactcgaaca agtcca 16

<210> 1808
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1808
cttcatcggt ccatcg 16

<210> 1809
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1809
tccaggtacc cttcta 16

<210> 1810
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1810
agacatcacc ttgtcc 16

<210> 1811
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1811
attcttcctg gagtgc 16

<210> 1812
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1812
tgaggctact cactgc 16

<210> 1813
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1813
gtaactggca aagttc 16

<210> 1814
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1814
tgcacgatct catttt 16

<210> 1815
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1815
catgcacgat ctcatt 16

<210> 1816
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1816
tacatgcacg atctca 16

<210> 1817
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1817
ctttacatgc acgatc 16

<210> 1818
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1818
gcactttaca tgcacg 16

<210> 1819
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1819
gtgtgtcagt cattat 16

<210> 1820
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1820
cgttaactgt gcacct 16

<210> 1821
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1821
tccttaaccc tggttc 16

<210> 1822
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1822
tcaagaagaa gatcct 16

<210> 1823
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1823
cacattggtt aggtca 16

<210> 1824
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1824
acacacattg gttagg 16

<210> 1825
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1825
tatggaattc ctcaga 16

<210> 1826
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1826
cgtgtttatg gaattc 16

<210> 1827
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1827
tcacattgag ttgcta 16

<210> 1828
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1828
gcctctaagg ccttca 16

<210> 1829
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1829
ggtgttggtt ccccac 16

<210> 1830
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1830
gctgatcccg gtctct 16

<210> 1831
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1831
tccttaagtt tcaagc 16

<210> 1832
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1832
tgcaagttca tgacct 16

<210> 1833
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1833
gaaatatccc tctccc 16

<210> 1834
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1834
ccctatatgc ccatga 16

<210> 1835
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1835
agaacttgcc agttcc 16

<210> 1836
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1836
gacatactgc ttgtca 16

<210> 1837
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1837
gtcactaaga catact 16

<210> 1838
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1838
gcaactaatt ctacta 16

<210> 1839
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1839
caaattggca gcaact 16

<210> 1840
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1840
cacaaattgg cagcaa 16

<210> 1841
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1841
acctatataa attgct 16

<210> 1842
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1842
attttatgga acctct 16

<210> 1843
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1843
agcttcacct gtgtgc 16

<210> 1844
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1844
tgccttagta gtgaca 16

<210> 1845
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1845
tcactcgcag gtgtca 16

<210> 1846
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1846
gctattcatt ctggct 16

<210> 1847
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1847
tggctattca ttctgg 16

<210> 1848
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1848
tggttctggc cactgc 16

<210> 1849
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1849
ggagttcact ttgcct 16

<210> 1850
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1850
gctatctctg agtact 16

<210> 1851
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1851
gacattgcag tctggc 16

<210> 1852
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1852
tcagacattg cagtct 16

<210> 1853
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1853
ttaaatttgc aggtgg 16

<210> 1854
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1854
cccttaaatt tgcagg 16

<210> 1855
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1855
tggatttaga aatccc 16

<210> 1856
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1856
tgaagcttca cactta 16

<210> 1857
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1857
aggacaatga agcttc 16

<210> 1858
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1858
tccttaactg ggtgag 16

<210> 1859
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1859
gtttaatgtg attcac 16

<210> 1860
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1860
tggtttaatg tgattc 16

<210> 1861
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1861
gtaacaacaa tcctga 16

<210> 1862
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1862
tactatattt ggagct 16

<210> 1863
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1863
gtctttacta tatttg 16

<210> 1864
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1864
aatttagcag gaaccc 16

<210> 1865
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1865
gagaatcctg ttaggc 16

<210> 1866
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1866
tgattatgct cttcac 16

<210> 1867
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1867
gctatctgat tatgct 16

<210> 1868
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1868
ctgattacgc tttgct 16

<210> 1869
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1869
gacactaagg catggg 16

<210> 1870
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1870
gcagatactc tggaca 16

<210> 1871
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1871
gggctatttg gtgtct 16

<210> 1872
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1872
tgatttggcc acggga 16

<210> 1873
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1873
gaacatctgt ctttgc 16

<210> 1874
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1874
agcatgaact ttaccc 16

<210> 1875
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1875
caggtcaaca ccgtga 16

<210> 1876
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1876
gtttgataaa gatgcc 16

<210> 1877
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1877
tactcctcaa tattta 16

<210> 1878
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1878
gatactcctc aatatt 16

<210> 1879
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1879
atcatagata ctcctc 16

<210> 1880
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1880
ttcatcatag atactc 16

<210> 1881
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1881
gtgtaaattg cagagc 16

<210> 1882
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1882
tgtgaaatga gctcca 16

<210> 1883
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1883
atgactcgaa caagtc 16

<210> 1884
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1884
tggaacttca tcggtc 16

<210> 1885
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1885
gacatcacct tgtcca 16

<210> 1886
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1886
ggaagtcagg cacccca 16

<210> 1887
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1887
tgttatattt gatcct 16

<210> 1888
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1888
gaacgcaatg ctgact 16

<210> 1889
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1889
cagcattgag tacaac 16

<210> 1890
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1890
ctttatacca gtgtct 16

<210> 1891
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1891
gagaacattg aaacac 16

<210> 1892
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1892
tagtgctata gaggga 16

<210> 1893
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1893
ttacatgcac gatctc 16

<210> 1894
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1894
aattttatgg aacctc 16

<210> 1895
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1895
tcatagatac tcctca 16

<210> 1896
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1896
ccctaacact cagttc 16

<210> 1897
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1897
tccgtcaata tattct 16

<210> 1898
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1898
ggtaagagcg atggga 16

<210> 1899
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1899
gagtattgtt tttgtg 16

<210> 1900
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1900
gttatatttg atcctc 16

<210> 1901
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1901
ctaattttct gactgt 16

<210> 1902
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1902
attcagaatt tccact 16

<210> 1903
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1903
gcaatgctga cttggc 16

<210> 1904
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1904
tatttcttga tgtggt 16

<210> 1905
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1905
acgcaatgct gacttg 16

<210> 1906
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1906
cgtgttatat ttgatc 16

<210> 1907
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1907
caacacatca ttgggt 16

<210> 1908
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1908
cactttatac cagtgt 16

<210> 1909
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1909
ttatatttga tcctca 16

<210> 1910
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1910
ttatgaaatt attggt 16

<210> 1911
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1911
aagtattgcc agctaa 16

<210> 1912
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1912
atgctaattt tctgac 16

<210> 1913
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1913
ggcattcaga atttcc 16

<210> 1914
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1914
tttataccag tgtctt 16

<210> 1915
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1915
tattctcatg gtacag 16

<210> 1916
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1916
tgagtattgt ttttgt 16

<210> 1917
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1917
agttttgtaa gtgcaa 16

<210> 1918
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1918
taagtattgc cagcta 16

<210> 1919
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1919
aacgcaatgc tgactt 16

<210> 1920
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1920
agctttaaac tcaggt 16

<210> 1921
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1921
gtattgtttt tgtggg 16

<210> 1922
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1922
agtattgttt ttgtgg 16

<210> 1923
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1923
aattatggaa ttgcag 16

<210> 1924
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1924
cgcaatgctg acttgg 16

<210> 1925
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1925
cgtcaatata ttcttt 16

<210> 1926
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1926
tgtatttctt gatgtg 16

<210> 1927
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1927
ttattctcat ggtaca 16

<210> 1928
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1928
gtgagtattg tttttg 16

<210> 1929
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1929
tgggaattat ggaatt 16

<210> 1930
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1930
ggttatgaaa ttattg 16

<210> 1931
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1931
tgaagattgg ctctgg 16

<210> 1932
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1932
tatatttgat cctcaa 16

<210> 1933
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1933
gtaagtattg ccagct 16

<210> 1934
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1934
gtgttatatt tgatcc 16

<210> 1935
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1935
gggttatgaa attatt 16

<210> 1936
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1936
ccgtcaatat attctt 16

<210> 1937
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1937
gcattcagaa tttcca 16

<210> 1938
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1938
ttataccagt gtcttc 16

<210> 1939
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1939
ctgaagattg gctctg 16

<210> 1940
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1940
gtgtatttct tgatgt 16

<210> 1941
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1941
actttatacc agtgtc 16

<210> 1942
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Đoạn mồi

<400> 1942
ggcagccttg tactcttgga a 21

<210> 1943
<211> 20
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Đoạn mồi

<400> 1943
gctggtaatc ccggtcaaag 20

<210> 1944
<211> 26
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mẫu dò

<400> 1944
ctgggatgga gttgggaatc acagcc 26

<210> 1945
<211> 22
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Đoạn mồi

<400> 1945
ctcctgctga gtgaccataa ag 22

<210> 1946
<211> 20
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Đoạn mồi

<400> 1946
ggacttcttc gagccagttt 20

<210> 1947
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mẫu dò

<400> 1947
agagtggtgg ctactgctga actg 24

<210> 1948
<211> 16
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 1948
ggctactacg ccgtca 16

<210> 1949
<211> 14654
<212> ADN
<213> Macaca fascicularis

<400> 1949
catgccagca gggaagggga gctggcatgt caatggtaag catgggaaca agaggaggga 60

ggcagagctc tcacactctt ttaaacaatc agatgttgca tgaattgagt caaaactcac 120

tcagctccaa ggggatgacg ctcagccatt catgaggaat ctgcccccat gatccaatac 180

ctcccactag gcccccttcc aatgctgaag gtcacatttc ctcatgaagt ttgaagggga 240

cacatattca aatcatatca ttcaacacaa ccccccccatc acatgttctt ctcacattgc 300

aaaacacagt catcccttcc caggggtctc ccaaagtcat aatttgttcc aacctcaagt 360

ccaaagttct aaatcacatt caaagacccc tccttccagc taggggcctg taaaatcaaa 420

acaagttact ccaggataaa atggtggcat agacattgca taaacactcc cattccaaaa 480

gaaagaagtc ggccaaaaga aagaggcaac atgcccccat gcaagtccca aacccagcag 540

ggcagacgtg aaactttaac tctccagaac aatctttgaa tccatgtccc atacctaggg 600

cacgctggca caagtgttgg tcccccgagg ctttgagcag ctctgcccct gtggcttttc 660

agggggcagc tgctgtggct gctgctacag atggattaca gttgagtgca tgtggccttt 720

ccaggctcag gatggaagct actcgtggct ctaaaattac gggatctgga gggtgactgc 780

cctcttccca cagcctcact aggtagtgcc ctggtgggga ctctgtgtag gcgctcctac 840

cctacctttc ccctcagcac tgtcctagta gattatctct gtggggaatt tgtcctgctg 900

caggcttcta cctgggcacc caggcttttc cacaaaccct ctgaaatcta gatagaagct 960

accaagtctc cttcactctt gaattctgca cacctgaaga cctaaaccat atacggaagc 1020

tgccaaggtg gcttgcaccc tctggggcgg tgtcccaagc cacctttaaa ctgagggtgt 1080

aactggagca accagtaggt gaggagcagg gtcctgaggc tgagaagggg accaacatcc 1140

caaagctggg cccttaaatc atttttcctc tctgagttgt tggatgaaag caacttcctc 1200

tcctcttgct tcggtttcct catcagcaaa atcagatcat aatcctggcc cattgagggg 1260

atgattataa aactcaatca aatggagaag tatttgcaaa tggaatgtat tgcaacgtgt 1320

attgtgcagt ccctgtgtaa tcacctttt gttcctgcct cacaagctgg gttatgtgtg 1380

taggggtggg gggaggtggc cacgatgccc ccagagatgt ttgctgagga tgaaataggc 1440

ttccatgaaa gggtcagttt ggcttctgtg gttcagctgt ctttgaggcc cttctgcctg 1500

gggcaaagca caaaagtcca acagcaatct ggttgcctga cttcttagcc atggaagtgt 1560

ggtgagcagt ggtctctagt ccctccaccc agtgtgcctc gggagtggaa catggggcgg 1620

tggcctctgc tggggaggat gctgggggtt ctctgaaagg aggcaatgcc tgattttgtc 1680

attgaaggat gagcatgatt tttccagatg gtggaagcag gtgcttctgg cagaagaccc 1740

cacataagca aatgtgtaaa atccacaagg catggccttc aacaagagca ggtctggggc 1800

ggtggctcat gtcaaggtgg gaggctcact tgaggccagg agttcaagag tagcccagtc 1860

aatatagtga gatcccatct ctaacatatt ttttcaaaaa attagctggg tggctggatc 1920

atgcctgtag aaccagctac tcaggaggct gaggtgggag gatggcttga gcccaggagt 1980

ttgaagctgt agttcgctgt gattgtggca ctgcacttca gccttggcta cagagtgaga 2040

ccctgtctcc aaaacataaa caaaataacc ccaacagcat tacaataaat atacaataag 2100

catccacacg gcatgtgtgg gagactgtgc ttatgctgat ggcatgggca ggaggaaggc 2160

aggcatctgg ggagtgtggg tgcacgggag gacagggagg gtcccacagg ctgtcagtgg 2220

caggtctttc ttcctgaaga ccactgcaga cccccaaccc tgaggatgcg aggcaggtgg 2280

gttggatgag agggacctgg gtgtttcgtc tgcggctgct cctctaagta caacagcaaa 2340

gagggtgggc ctggactgaa ggtggtgctg gggagcagcc tgtttgctgt gcttgatcac 2400

gagttgctgg gaagttgtga cattcacctt ccctttccaa tttcatagtt atctgggagg 2460

ccagaggacg tgtctggtta ttacacaggt gcacagctgg agatgggatc cacaaagctc 2520

ggaacagctg gatcttgctc agtctctgtc aggggaagat tcctcggtaa gtcggggacc 2580

gttgacctgc ccccatctcc ttattctcaa caatagctcc atgaaggaag gatcattccg 2640

cttttgtaga taagttcaga gacgttagta actggttcag atcagacagg aaagcagtag 2700

cagagtcggg atttgcaccc aggcttgagt ctgatgctcc ctccctcctg ctgtgccctt 2760

aaacagtaga gagaggccgg gaaacaggtc agatgggttc acaaagctcc ctgggctcag 2820

ctctggttta gactgtggag acacagctgg gggaccccag aaggaaggtc tgtgttgggg 2880

gtgcctgact ctttaggaaa tttgaaggaa ccaaagaagg tggaggtggg gaggtgaccc 2940

ggactctggt ctgtccttat ggcctggaaa cacccaggct ggccccaggg tgctgctgct 3000

gaggcccaat gggaacgaca aatttatttt gagatacaag gaacctagag gtcatctcac 3060

cacccccccc tccaagtctg agcaccaact tgtgccaggc cctgtgggga aactgaggcc 3120

ctgggagggg agtgacttgc ccagggtcct gtgtctggag gctgagcagg tagctcgtag 3180

gactccacgt ctctggccct cacctctgtc cctctcttca gacctctggg gggatggaga 3240

agaaacaggc tgtgctgtgt ccctaatggg aaacgtggct gagacagggg agtgagaagg 3300

gcgtgctgtg gaatagtgtc tgtggcatga tgccagcttt gcaatcaaga gattcaagaa 3360

ccacactgtg gaattgtgga tataactaca ggagtgacag cttagatctc tgtgtttgta 3420

gaagcagaat caaacctgga aactcttgga ttatcaaaat tatacatttt tgcttctata 3480

tcagagtcat aaggccagat gttggcctcc cctctgccct ccaagagctg tgtgactctg 3540

ggcaagtcac ctccgctctc agcctgagta ttctcccctc tcaaaaacct gatagagctg 3600

ccaaaagtac atgaaatcgg ggggaaattt ctgtgaaatc tgagtcatgg tcttcttttt 3660

cttcactaag aagagatgcc cgtcaagata gaaagcacta tggctgtggc ttgtaacccc 3720

agtgctgtgg gaggtagagg cgggaggatc actagaggct gggagttcaa gacagcctgg 3780

aaaacacagg agatgctgtc tctatgaaat taaaaatgaa caaattagcc cagcatggtg 3840

gcgtgcacct gtagtcccag ctactcagag ggttgaagga ggaggatctc ttgagcccag 3900

tagatctagg ctgcaatgag ctaggatggc gccaaagcac tccagcctgg gtgacagagc 3960

aaaaccgttt ctcaaaaatg aaatgaaaat ggtgatttct caggaggacc acactgtgtc 4020

gaccctctat tcctgcccaa ggaggaggcc ccgcagtgac atggagggtg ctgctttgct 4080

gagactcttt gtcctctgca tctggtgagc ttggctcaga gtgctgaggt gggagggagg 4140

tccccggtct gggctgcaca gttgggcagg gcttgggctg ggcctgggcc atctgggttt 4200

ctttcaggaa ccaaagtccc ttcccagaat tgaccaacca gcagactcgc ccagggagaa 4260

cctgctgtat cctagtcaag gctaacgggc aatatccagc ctcaattctc agcagaggcc 4320

ccagatcagg gtctgagcca ggccaacaat gaccaaagag gatgggatcc tgggtgcagc 4380

tcctcacaag tgtcgggcga gtctgaggcc tcagctctct ctgccctcct gctcctctgc 4440

tctctcctgg tcctcctgtg tcctcatgga tcatgagatg gctgtcctgg cccagggggt 4500

catacagtga gcaaagcagg aacaaggggа agggaacccc ctctcctgtc acccctgtcc 4560

cttatagcaa gaagcaccca gacacccctc tgcatactgc cctggtgaac tgctgcccag 4620

gactgggtcc cccttctacc cttgctgcgt ggggtcccag aagacagaca tctgtgtgtc 4680

tgaaccctgg gataaaggca ggaaggggaa agagggaggc gagtggcttt tgagaggggg 4740

cttttgtatg agagctggag gatggaaccc catcaggggg cccggaaacc actgagctgt 4800

taaaataaag gctgcaaaca aagaccagct gctggaagtg ggtgtgccag ggagggagca 4860

gagacacacg gtgagaaaag agaaatggta atgcctggag ccgcccctga ctgcgatggg 4920

cctgaagccg tattattagt agtaattata gtatcattat tagtcatttt catcttattt 4980

gtatcctccg tctatctctc ctctccacct tttcctaaca ttctatcacc agttttatgt 5040

cttccattag caactttgta gctgtaaaca gtttacttac aactttctca tgccctcagt 5100

agtacccagt atttcttgac ttctctcttt aaaaaatgac gatattaatc ttccttctcc 5160

ttccttcagt gtttcacatc ccaactgcta cctttgtgct ttaaattttg tactaattgg 5220

tattagtaac aagtatattt agttctcaca tttacatgtt gtgtatatgg ttttttgtcc 5280

taaagaagag actactgaga accagtgaga ctgagagaat gggcatcttc acgtactgct 5340

agtttgagtg tgaatttggt acaatgtgca tacagtgtgg ctgtaggtat aaaacctaat 5400

tctactccta cgaatatctt aaggaaataa tctcaaatgt gagcaaagtt ttaggagaag 5460

gaggatgttc tttgtagcat aaattacatg aagaattaga aataccctaa ggtccatcag 5520

ccagagagga cagcagaggg gacagggcag caccaggagg gctcggcagc cacagcaggg 5580

gctgcgccgg catctggcag gatccaggtc tttgtgggac agaggacctt agagaagcga 5640

cggggacaca ggctgtccgc tgcagcagca gtgaattcac caagacgaag agttgagcac 5700

agagtgtgag acacggattt gcaatgagga gtcatttccc atgagcgtgt atacatgact 5760

caatattgta tattgaaggg agtagagcac agtcattgaa gacatggggt tgaagcagaa 5820

gtcctggctc tagcactatt gtgaaaacac gggcaggttc cctaactttt gtggattcct 5880

ctgtgtttga aagggaaggt ggtacccatc tcccgggctg tgtgtgatca tcgaatgaga 5940

cacgtgtaag gagccctgca catcacagac actcaataca cactggctat catcaaccag 6000

ttatcacaca tgttcccagg cccaggtcat tgtcagaacc ttcctcccca tctctattcc 6060

tgtgtatgga ctctgtagtt ttctgtaatg atcaggtggc tgcccctcct ctgattatct 6120

tctcctcata ccccaacagg acaagcggac ttttccttgc tgtgggagtg agggcagagg 6180

aagctgcagc gaggtgagtg tctgtaaata gcaggtgatg gggactcagt gacagagaaa 6240

caatctgggt taggttggtc ttgacatttg ctgccaccct agaaggatgt gcagagcccc 6300

ggctgctcaa gcctccctct gtccacaggt ggctcacatt caatcccaca atttgttttc 6360

tcctcctcaa gggtgcagca aaaccatcca ggtgggacag atacaggaga tcctcaaggt 6420

aagcccctca gtgaccgggc tgctggcacc atggacccag gtaggctcgc ctcctcttcc 6480

ctggctggtt cccactcgca cctagcacgg agggtggtgc ctccacagct gagtgaaccc 6540

cagaggaacc cagatggaca aggaggccaa tgagtctgct ccaagcccca agagaagccg 6600

catagagtcc cccgacccag gggtctgtgg ggccatctgc atcctgactt ctcctcaggg 6660

ggggcacggc ccaggagccc acttcctctc taccctggca ctagcaaatg tctcaagtgg 6720

ggcaggaggg ccttggggaa atggaaccag caggggaggg gagtgggggg agagcagggt 6780

ccaggagggg agggctggga gagcaggttg accagcagcc ccgacctgtc acctcccgct 6840

ctgctcccag ctgaccctgg gtgtttctag ccgaggctgg tcccctccct ccagctcttg 6900

ccctgcacca gcccctctgc tctgagtggc cttgtgggaa tgtatcaggc ctgatccagc 6960

ttccaactta actggacccc ggtctggcct ttgccacgtc ccctctgtgt gacctggcgc 7020

gccttacctc ccctctcctg taccatgaga ataatatttc cccatgttgt cttgaggatc 7080

aaatatgaca cagctatctg gcctggccgg tgcctgccac acggtagggc ctccctaagg 7140

gctggttccc atcccctcta cctgtcccct gttgattcca ggtggaaggc acccagtcct 7200

cccagctgtg ttaggggcac ccgccctgcc ctgcccacca caagcgcctg ctgaccaggg 7260

atgactgccc cgggcagggg ttgagtccag tcatctaaaa taccctggt caaagaaaaa 7320

tctgaggccc agtagaattt taaagagttt atttgagtaa gaaagaattc ttgaattggg 7380

aaacagcaaa ctggaggagg cttcgtgcta tggtgaaaaa gtgtgggaga caatgtttag 7440

cgggtgaata tgaaactgca ataaggacat gacttgattg gttgcactta caaaacttcc 7500

tgttttggtt tactttgttg gaaaatccct ggtcacattg gtgttggtga gtttagggag 7560

gtctccgaat gcaggtgaga ccggacctta gccttgccca ggtttttgac atccaagaga 7620

gaaaaaggtt aagtccaagc aaaagcaaaa gcaaaagcaa aagcaaatca gcttttattg 7680

caaagcggac gctcaggctc gggggtggga gtgcaggcgg actcagaaga gccagtcggg 7740

cccagtgtgg tttggggttt ctgcctttgc tggtttatta aattaagggg tggagtaagc 7800

atgaagattt ctgggaagag gtggggattt cttggaactt ggcggggagg ggtgggtacc 7860

acacagtttt gtaccaaaca caggcataca tggaactgct gtggcgcggg tgggggtggg 7920

gtttagtgag acaaggaggg tatgattgag tgtgaggcga atcgtgagtc cgacccagca 7980

ctgagttgga tcttactggt cttcgccgga ttggccactt cctgtttgtc agggtcctgt 8040

aggcctgtcg cctccccctg tccctgcagc tggtttcagc agctccttct gtgtctgtca 8100

tgggaaccag ctgcctggag ttcttgtttc ttctatgacc tcccagtatt cccatctcag 8160

catggcccgc tgtcagctgg ctgctcgtga ctggccgagg ttaagttttg tttgtgtcta 8220

acagaagcgc ccatctgatg tgaccccagt tcagtttccc acagcttgca gtttaagggg 8280

ggtgacagcc gttctcaagg cctcgtaggt attgtttgcc caggaatgtt tcagagctgg 8340

attttgtttt aattttgctt ttatatccac cagccccacc ccaccaagaa atatacagat 8400

ttagtgctgg aggttccttc catccaaccc tgggtttcct tcttcctttt ggtgaagaag 8460

gaaaaagaaa aaaccagaca agtcctcgcc cagccgagtc agcactgcgt tcatttccct 8520

aagccccatt tccttaggat ggcttcctcc cctcactgag ttgcagtggc aaccaagtca 8580

gctctgctca ggagccgccc tgtacagcaa actgggctgt gctgaatcct gtccaagacc 8640

aggggagggc agggaagatt agaagccagg agctcctagg ccaccccgga ttcctgggct 8700

gggctgggct agggggccaa ggaagaaact gtccctccca aacaggatga tctgtggttt 8760

aataccaaat cacaggcatt tttaaaacac aaggagtctt cgaagcaatg tcaaggaaac 8820

gttggccttg gagtcaaatc ctgagcttcc tgcttgctgg ttttgggcgg tgactctcgc 8880

tgtctggatt ttactttctt cttctgtgaa ttaagaatga ggccccttgt gtgtccacag 8940

caggaaacaa ttttacatca tgtctcggtg cacacacaaa tacatactgg tccccagtcc 9000

attatctgta attccataat ttccagatcc ctgcaaacca cacattttgg gggcagctga 9060

cttcaggagt aatcctgctc tgtactgact cgagttcttt gtaggcctac cattatttac 9120

cccatttaat gtgaatattt gcttgtttca ctgttgaaac atgtgtgggt ttgattacgg 9180

ggagcagtct agcctctgct gggaatggtc aggaatatac catatgcacc ccgtgtcctt 9240

tctaaaatag tgaaaattcg gaatgcctaa acacatctgg attccaggaa tttacattaa 9300

gggatatata tttgaaataa ctcacaaaaa acaatactca tccctgctgt gattgctata 9360

ttctgatatt ttcaaatcga ttttcttttc aaaatgctgc tcttgaacca ataaactaat 9420

ttcataaccc aatgatgtgt tgaaactcac attttgaaga cacaggtata aagtgtttga 9480

cacccaacag gcacgtggca gatagaagtg atcactggga tgtttcctct tccttggcct 9540

ggaaggctca ctttgtgttg gttctgagct gaaaaggatt cattcctccc caaagcactg 9600

tggcactccc ctggtgtttc aatattctca ggctgccatg gtaaaatatc acaggctggg 9660

tgacttcaac atctggtttt tcttttctca cacttccaga ggcaagaagt ccaaggcgaa 9720

ggtgccggca gggttggagt ctggggagga ctctcttgct ggcttgtgga ggctgccttt 9780

gtgctgtgtg atcacgtggc ttgcttgtgt ctctttcact tcctacaata ggacactagc 9840

cctctaacag gattagagtc ctacccttgc gatctcattc agtctttttt ttttttttt 9900

ttttgagacg gagtctcgct ctgtcaccca ggctggagtg cagtggccgg atctcagctc 9960

actgcaagct ccgcctcctg ggttcacgcc attctcctgc ctcagcctcc cgagtagctg 10020

ggactacagg cgcctgtcac ctcgcccggc taagtttttg tatttttagt agagacgggg 10080

tttcactgtg ttagccagga tggtctcgat ctcctgacct cgtgatccgc ccgtctcggc 10140

ctcccaaagt gctgggatta caggcttgag ccaccgcgcc cagccctcat tcagtcttaa 10200

ttgcttcctt aaaggcctga tctccaaata tagtcacctg actttagggc ttcagcatat 10260

gaattttggg ggcatacaat tcccttgata gcactgatga ctccatcaaa cgtatcccac 10320

accacagctg tcctggaaaa ttaacacgta accatctttt acgcaatggc tgttatctcc 10380

tctacacttt cctccaacct gatccttttt tctttccaac tagagagcaa catttctctt 10440

gaggattacc ttaattattt ccagaaaaac gtgagcccac aggagctgct actcctgctg 10500

agtgaccata aagcctggga gagagtggtg gctactgctg aactgcccag gtaacctcca 10560

tggggttatc tccattggga accctggtga tgccacccag atctcccttg ggctagtttt 10620

ccctgacaga cacacctcct ccaggcaggc ccctctgctg ggcttgagga tgaccttctc 10680

ggcagtccag gaggaacatt tcctcccaat ccttcgctgg cagtgagtag cctcaggctg 10740

aggggacagg aagcccacag ggacagggtc atttctgcca tctgctggtg atgggaaatt 10800

tgcgagttac tttcccactt tcagcctttc ttcatccatg gagttttatt gtgagaaaaa 10860

tgagatcatg catgtaaagt actcagcata atgactgaca catagtaggt gcacagttaa 10920

cgttaacatc ttacaaggtt ggtggaaata gaccagggtc aagggtcttc ctcttgaagt 10980

ccagcagcac ttcctttggg acaagtccga aaaatcctga cttaattgat gtgtgttcct 11040

ggggatgctg gctggggcct tttttctcat ctgaggaatt ccataaacac ggcaggaccc 11100

ttctgctggt ccaggatgct gagaggctgg agtggacttg gacagcgatg ggtctctttc 11160

cggctctgtc tgtgcccagt ccctgggctc taggcttatg tcatggagac tgggaactgt 11220

catctgtcca atagaaatag caagtcaatg tcataggagt atggtgaagg ccttagagtg 11280

aactccaggt caaaggtggg gaaccaagac caagatcctg gccaaaggcc aagagagacc 11340

aagaccagtg tcaaagcctg gggtcaggat ggagcaagag tcagccttgg ttgtaggaca 11400

agtaggaagg ttgaggcacc agggctggga ctagggtgtg gcaagagagg caccaagggc 11460

ttgaaactta aggaggtcat gaacttgcag aggacatgtg agtgggagag gaatatttct 11520

tctctgtctg ggagaggaat atttcttctc tgtctggatg atcccaacac tcatggacat 11580

agagggtcat ggttgcctgt gtctctcaca ccctgcctgg gaactggcaa gttctgggct 11640

acccctttggg accttcttct cttctacaca aagaagcccc tgacaatggc aagcagtatg 11700

ccttagtgac catctccata gtagaatgag ttgctgtcaa tgtatataat ttcaggggta 11760

ctgagcagac tcacaagtcc ccaaccaaga aggaaaacac ttcctctacc atcttgtcca 11820

aattcaggtc ttttcagcgt tagcaattta tatagatggt tctgaaagtg tcccgagtct 11880

tctagaggtt ccataaaatt gcacacggcc ttggcgtaca cacaggtgaa gctgtcactg 11940

ctaaggcatc agttaggctg gtgacatctg cgagtgagac ctggaaggtt gggggtgcag 12000

ggggcaggtc aggaggcggt aaggtggctg gagagtccat gtggagccag aatgaatacc 12060

cagatctccc actccggtca actggggcag tgcccggacc cagtagcctt cagccagaaa 12120

gtgaaagggc atgaggcctt ggaagggagc acatgccagg caaagtgagc tcctgtctct 12180

ctgaggtttg gtttcgtttg aattcaaagt actcagaggt agccagacgg caatgtctga 12240

gggcacctta cctttgacgc cacctgaaca ttaatgggga ttcctaaaat catctttaga 12300

ttttataatt cactagaagg attcatataa ctcactaaaa actgctattt cacgatcgtg 12360

gtttatcaca cagaaagaac acagattaaa atcagcctaa ggaagagaca cacagggcag 12420

agtctgggag ggcttcaggt gtgaagcttc attgtcctca ggacgctgtg atctcctgtg 12480

ccaatgtggg acaagacaca tggggtgctg ccaaccaggg aagctcaccc agttaaggaa 12540

acattcctgt gaatcacaag aaatcaggaa ggaagccttt attcaggatg gttgttacag 12600

gggagggaga ccgagtccag ctccaaacac agtaaagaca gagagggagt cacagccaac 12660

accagggtga ggggcggcag atggaacagg actaacagga gacaccagag tgggatgttc 12720

ctgccaaact gtcctaacag gattctcgct aaaggcaggt cagacactca cccatcaacg 12780

gtgggagtga ggagcatgat cagatagcaa agagtgctca gacagcaagc agggaggacc 12840

ctccctaaac cgacttgggg agattcttgc tgagctgggc agtgcaagtc cagcaagcag 12900

tgggtgggtg tggaaggcca aggtcggcgc ctagtggaga agaagctctg aagcgccccg 12960

ctggagctgg tcaagcagaa agtctttctc aacccatgtc ttagtgtcca gaatatttgc 13020

tggggttgga tcacaagctg ccctcatgac tgacctgtag tctccagccc ctccctgagg 13080

tctcacacct ttagtcccca ggtcctctgg aagtcaggaa agacaccaaa tagccccaaa 13140

ccccatcatc catcacattg ctgtactgtc ccgtggccaa atcaccagac aaagaaagat 13200

gttcctacca ggcaggacac tccaggagcc tggagatcac ttcccaggag ctgaggacaa 13260

agggaaggcc tctctttggg aaaagttcat gcttcacttt gctaccatcc tgggaataag 13320

gtgtctttgt cccactctca cggctctttg ttcatctgca gagttttccc ctctccaaac 13380

actttggcaa tcacagtgtt ggcctgccct tgagtgagga ggcatcttta tcaaacacct 13440

accacgaaag agcatctgag atgcctttaa gatatttatt tccatatgga ataagtactg 13500

aggggtatct atgatgaaca aagcatgttt gagcttaaat tctcttcatt tgtaaaattt 13560

gtttctattt gattgatagt gagagctctg caatttacac aggatagaga tcgcatggag 13620

ccgatttcac agacagggaa actgcatttc ttaatccttt aaactttcct tgtgcaggga 13680

tgaggcagat gagctctata aagctctgaa caagcttata agacacatgg tcatgaaaga 13740

caaaaactgg ctcgaagaag tccagcagca cagaaagcgg tttttggaag agtttcctca 13800

gttggaaagg gagcttcagg ataaaataag aaggctctgc gaccttgcag gtgaggttca 13860

gaaggtccac aaaggcgcca ccatcgccaa tgcgttctcc agcactctcg gcgttgcctc 13920

tggtgtcctg accttcctcg gcatgggtct ggcacccttc acagcgggga gcagccttgt 13980

gctcttggaa cctgtgacgg ggttgggaat cgcagccacc ttgaccggga ttaccagcgg 14040

tagcgtggaa tacgcaaaga agcggtcggc acaagccgaa gcccatgaac tggtcaacaa 14100

aagccttgac accgtggagg agatgaacga gtttctgtat cacaacatac ccaactttat 14160

ttccttacgt gtcaatcttg tcaaattcac agaagacact gggaaggcca tccgtgccat 14220

caggcaagcc agagccaacc ctcactcagt accacatgtc ccagcctcac tccaccgggt 14280

cactgagcca gtctcagcta caagctttga agagatggag agatggagag agttggagag 14340

atggagagag ttgctgaatc ccgcaccacg ggggtgatca gaggagccaa gatcgttgat 14400

aaggtctttg aaggcgccct tttcgtgctg gacgtagtca gcctcgtgtg ccagttaaag 14460

cacttacatg agggggcaaa gtcaaagaca gctgaggagc tgaagaaggt ggctcaggag 14520

ctggagaaga agctaaacat tctcaacaag aagtatgaga ctctgcgcca agaaccgtga 14580

ccacagggca gggcaaccac caggggagat atgcctggga cgggccaaga caaaatgcaa 14640

actttttttt tttt 14654