

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **046329**

(13) **B1**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

**(45)** Дата публикации и выдачи патента  
**2024.02.29**

**(21)** Номер заявки  
**202091970**

**(22)** Дата подачи заявки  
**2019.02.21**

**(51)** Int. Cl. **C12N 15/113** (2010.01)  
**A61K 31/712** (2006.01)  
**A61K 31/7125** (2006.01)  
**C07H 21/02** (2006.01)

---

**(54) АНТИСМЫСЛОВЫЕ ОЛИГОНУКЛЕОТИДЫ САМК2D И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ**

---

**(31)** **62/633,502; 62/635,954; 62/665,998;  
62/778,679**

**(32)** **2018.02.21; 2018.02.27; 2018.05.02;  
2018.12.12**

**(33)** **US**

**(43)** **2021.02.19**

**(86)** **PCT/US2019/018947**

**(87)** **WO 2019/165067 2019.08.29**

**(71)(73)** Заявитель и патентовладелец:  
**БРИСТОЛ-МАЕРС СКВИББ  
КОМПАНИ (US); РОШЕ  
ИННОВЭЙШН СЕНТЕР  
КОПЕНГАГЕН А/С (DK)**

**(72)** Изобретатель:  
**Олсон Ричард Е., Андерсон Брайан Р.  
(US), Хагедорн Петер, Йенсен  
Марианне Лербех (DK), МакДональд  
Айвар М., Мерсер Стивен Е. (US)**

**(74)** Представитель:  
**Угрюмов В.М., Гизатуллин Ш.Ф.,  
Строкова О.В. (RU)**

**(56)** WO-A2-2007059533  
WO-A1-2014207232  
DATABASE EMBL [Online] 27 August  
2008 (2008-08-27), "Sequence 234707 from  
patent US 7374927", XP002791545, retrieved  
from EBI accession no. EM PAT:GC034707,  
Database accession no. GC034707, sequence & US  
2005/272080 A1 (PALMA JOHN F. [US] ET AL.) 8  
December 2005 (2005-12-08)

DATABASE EMBL [Online] 8 July 2015  
(2015-07-08), "Sequence 96675 from Patent  
EP2850184", XP002791546, retrieved from EBI  
accession no. EM PAT:JD784807, Database accession  
no. JD784807, sequence -& WO 2013/173637  
A1 (RANA THERAPEUTICS INC [US]; GEN  
HOSPITAL CORP DBA [US]) 21 November 2013  
(2013-11-21)

L.S. MAIER: "CaMKII[delta] overexpression  
in hypertrophy and heart failure: cellular consequences  
for excitation-contraction coupling", BRAZILIAN  
JOURNAL OF MEDICAL AND BIOLOGICAL  
RESEARCH, vol. 38, 2005, pages 1293-1302,  
XP055589943, the whole document

ANIL PUROHIT ET AL.: "Oxidized Ca 2+/  
Calmodulin-Dependent Protein Kinase II Triggers  
Atrial Fibrillation", CIRCULATION, vol. 128,  
no. 16, 15 October 2013 (2013-10-15), pages  
1748-1757, XP055589939, US, ISSN: 0009-7322,  
DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003313, the  
whole document

WO-A2-2004046160  
INKYEOM KIM: "Ca2+calmodulin-  
dependent protein kinase II-dependent activation  
of contractility in ferret aorta", JOURNAL OF  
PHYSIOLOGY, vol. 526, 2000, pages 367-374,  
XP055589754, the whole document

---

**(57)** Изобретение относится к антисмысловым олигонуклеотидам, которые нацелены на мРНК САМК2D в клетке, что приводит к снижению экспрессии белка САМК2D. Снижение экспрессии белка САМК2D является полезным для лечения определенных заболеваний, например сердечно-сосудистых заболеваний или нарушений.

---

**B1**

**046329**

**046329 B1**

### Ссылка на список последовательностей, представленный в электронной форме через EFS-WEB

Содержание представленного в электронной форме списка последовательностей (название: 3338\_102PC04\_SequenceListing\_ST25.txt, размер: 746302 байта; и дата создания: 20 февраля 2019 г.), представленного в данной заявке, полностью включено в настоящее описание посредством ссылки.

### Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к антисмысловым олигомерным соединениям (ASO), которые нацелены на транскрипт кальций/кальмодулин-зависимой протеинкиназы типа II дельта (CAMK2D) в клетке, что приводит к снижению экспрессии белка CAMK2D. Снижение экспрессии белка CAMK2D может быть полезным для ряда медицинских нарушений, таких как сердечно-сосудистые заболевания или нарушения.

### Предпосылки создания изобретения

Кальций/кальмодулин ( $Ca^{2+}/CaM$ )-зависимые серин/треониновые киназы (CaMK) составляют семейство из 81 белка в протеасоме человека, которые играют центральную роль в клеточной сигнализации путем передачи сигналов  $Ca^{2+}$ . Четыре изофермента CaMKII ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  и  $\delta$ ) в дополнение к около 30 вариантам сплайсинга экспрессируются у человека. Braun, A.P., et al., Annual Review of Physiology 57:417-445 (1995). Среди них белок CaMKII ("CAMK2D") является наиболее распространенной изоформой в сердце и играет важную роль в процессах электромеханического сопряжения (ЕСС) и релаксации в нормальной физиологии сердца. Mattiazzi A., et al., Am J Physiol Heart Circ Physiol 308:H1177-H1191 (2015). Активность CAMK2D также была описана как важная в процессе восстановления после определенного повреждения, связанного с сердцем (например, ишемического реперфузионного повреждения); Said M., et al., Am J Physiol Heart Circ Physiol 285:H1198-205 (2003).

Несмотря на различные научные достижения, сердечно-сосудистые заболевания остаются основной причиной смерти как у мужчин, так и у женщин во всем мире. По оценкам Американской кардиологической ассоциации к 2030 году почти 40% населения США будут иметь какую-либо форму сердечно-сосудистого заболевания, и прямые медицинские расходы по прогнозам достигнут 818 млрд долларов; см. Benjamin, E.J., et al., Circulation 135:e146-e603 (2017). Однако в работе Mattiazzi et al. отмечается, что "убиквитарная природа CaMKII и его эффекты на различные белковые мишени ставят под вопрос использование ингибиторов CaMKII в качестве терапевтического инструмента". Am J Physiol Heart Circ Physiol 308:H1177-H1191 (2015). Таким образом, весьма желательны новые варианты лечения, которые являются гораздо более надежными и экономичными.

### Краткое описание изобретения

Настоящее изобретение относится к антисмысловому олигонуклеотиду (ASO), содержащему, состоящему в основном из, или состоящему из непрерывной нуклеотидной последовательности из 10-30 нуклеотидов в длину, которая является комплементарной, например, полностью комплементарной последовательности нуклеиновой кислоты в пределах транскрипта кальций/кальмодулин-зависимой протеинкиназы типа II дельта (CAMK2D). В некоторых вариантах осуществления ASO по настоящему изобретению или его непрерывная нуклеотидная последовательность является по меньшей мере примерно на 80%, по меньшей мере примерно на 85%, по меньшей мере примерно на 90%, по меньшей мере примерно на 95% или примерно на 100% комплементарной последовательности нуклеиновой кислоты в пределах транскрипта CAMK2D. В некоторых вариантах осуществления транскрипт CAMK2D выбран из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1 и SEQ ID NO: 2.

В некоторых вариантах осуществления описанный в настоящем документе ASO способен снижать экспрессию белка CAMK2D в клетке человека (например, клетке HEK293), которая экспрессирует белок CAMK2D. В некоторых вариантах осуществления экспрессия белка CAMK2D снижена по меньшей мере на около 30%, по меньшей мере на около 35%, по меньшей мере на около 40%, по меньшей мере на около 45%, по меньшей мере на около 50%, по меньшей мере на около 55%, по меньшей мере на около 60%, по меньшей мере на около 65%, по меньшей мере на около 70%, по меньшей мере на около 75%, по меньшей мере на около 80%, по меньшей мере на около 85%, по меньшей мере на около 90%, по меньшей мере на около 95% или на около 100% по сравнению к экспрессией белка CAMK2D в клетке человека, которая не подвергалась воздействию ASO.

В некоторых вариантах осуществления ASO способен снижать экспрессию транскрипта CAMK2D (например, мРНК) в клетке человека (например, клетке HEK293), которая экспрессирует транскрипт CAMK2D. В некоторых вариантах осуществления экспрессия транскрипта CAMK2D снижена по меньшей мере на около 30%, по меньшей мере на около 35%, по меньшей мере на около 40%, по меньшей мере на около 45%, по меньшей мере на около 50%, по меньшей мере на около 55%, по меньшей мере на около 60%, по меньшей мере на около 65%, по меньшей мере на около 70%, по меньшей мере на около 75%, по меньшей мере на около 80%, по меньшей мере на около 85%, по меньшей мере на около 90%, по меньшей мере на около 95% или на около 100% по сравнению с экспрессией транскрипта CAMK2D в клетке человека, которая не подвергалась воздействию ASO.

В некоторых вариантах осуществления ASO, раскрытый в настоящем документе, представляет собой гзпмер. В некоторых вариантах осуществления ASO имеет конструкцию  $LLLD_n LLL$ ,  $LLLLD_n LLLL$  или  $LLLLLD_n LLLLL$ , где L представляет собой аналог нуклеозида, D представляет собой ДНК, и n мо-

жет представлять собой любое целое число от 4 до 24. В некоторых вариантах осуществления  $n$  может представлять собой любое целое число от 6 до 14. В некоторых вариантах осуществления  $n$  может представлять собой любое целое число от 8 до 12.

В некоторых вариантах осуществления нуклеозидный аналог ASO, раскрытый в настоящем документе, содержит 2'-О-алкил-РНК; 2'-О-метил РНК (2'-ОМЕ); 2'-алкокси-РНК; 2'-О-метоксиэтил-РНК (2'-МОЕ); 2'-амино-ДНК; 2'-фтор-РНК; 2'-фтор-ДНК; арабинонуклеиновую кислоту (АНА); 2'-фтор-АНА; или бициклический аналог нуклеозида (LNA). В некоторых вариантах осуществления один или несколько нуклеозидных аналогов ASO представляют собой модифицированный по сахару нуклеозид. В некоторых вариантах осуществления модифицированный по сахару нуклеозид представляет собой повышающий аффинность нуклеозид, модифицированный по 2'-положению сахара. В некоторых вариантах осуществления один или несколько аналогов нуклеозидов представляют собой нуклеозид, содержащий бициклический сахар. В некоторых вариантах осуществления повышающий аффинность нуклеозид, модифицированный по 2'-положению сахара, представляет собой LNA. В некоторых вариантах осуществления LNA выбран из группы, состоящей из ограниченного этилнуклеозида (сEt), 2',4'-ограниченного 2'-О-метоксиэтила (сМОЕ),  $\alpha$ -L-LNA,  $\beta$ -D-LNA, 2'-О,4'-С-этилен-мостиковых нуклеиновых кислот (ЕНА), амино-LNA, окси-LNA, тио-LNA или любой их комбинации. В некоторых вариантах осуществления ASO содержит одно или несколько 5'-метил-цитозиновых азотистых оснований.

В некоторых вариантах осуществления ASO, описанный в настоящем документе, способен: (i) снижать уровень мРНК, кодирующей CAMK2D кардиомиоцитов, полученных из человеческих индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (hiPSC-CM); (ii) снижать уровень белка CAMK2D в hiPSC-CM; (iii) снижать, ослаблять или лечить один или нескольких симптомов сердечно-сосудистого заболевания или нарушения, и (iv) любую их комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления непрерывная нуклеотидная последовательность ASO является комплементарной последовательности нуклеиновой кислоты, содержащей: (i) нуклеотиды 625-842 из SEQ ID NO: 1; (ii) нуклеотиды 1398-59755 из SEQ ID NO: 1; (iii) нуклеотиды 61817-104725 из SEQ ID NO: 1; (iv) нуклеотиды 112162-118021 из SEQ ID NO: 1; (v) нуклеотиды 119440-135219 из SEQ ID NO: 1; (vi) нуклеотиды 137587-157856 из SEQ ID NO: 1; (vii) нуклеотиды 159191-266174 из SEQ ID NO: 1 или (viii) нуклеотиды 272788-310949 из SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления непрерывная нуклеотидная последовательность ASO является комплементарной последовательности нуклеиновой кислоты, содержащей: (i) нуклеотиды 675-792 из SEQ ID NO: 1; (ii) нуклеотиды 1448-59705 из SEQ ID NO: 1; (iii) нуклеотиды 61867-104675 из SEQ ID NO: 1; (iv) нуклеотиды 112212-117971 из SEQ ID NO: 1; (v) нуклеотиды 119490-135169 из SEQ ID NO: 1; (vi) нуклеотиды 137637-157806 из SEQ ID NO: 1; (vii) нуклеотиды 159241-266124 из SEQ ID NO: 1 или (viii) нуклеотиды 272838-310899 из SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления непрерывная нуклеотидная последовательность ASO является комплементарной последовательности нуклеиновой кислоты, содержащей: (i) нуклеотиды 725-742 из SEQ ID NO: 1; (ii) нуклеотиды 1498-59655 из SEQ ID NO: 1; (iii) нуклеотиды 61917-104625 из SEQ ID NO: 1; (iv) нуклеотиды 112262-117921 из SEQ ID NO: 1; (v) нуклеотиды 119540-135119 из SEQ ID NO: 1; (vi) нуклеотиды 137687-157756 из SEQ ID NO: 1; (vii) 159291-226074 из SEQ ID NO: 1 или (viii) нуклеотиды 272888-310849 из SEQ ID NO: 1.

В некоторых вариантах осуществления непрерывная нуклеотидная последовательность ASO содержит SEQ ID NO: 4 - SEQ ID NO: 1713 с одним или двумя несовпадениями. В некоторых вариантах осуществления непрерывная нуклеотидная последовательность ASO содержит нуклеотидную последовательность, выбранную из последовательностей, представленных на фиг. 1А и 1В (SEQ ID NO: 4 - SEQ ID NO: 1713). В некоторых вариантах осуществления непрерывная нуклеотидная последовательность ASO содержит SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 114, SEQ ID NO: 158, SEQ ID NO: 190, SEQ ID NO: 327, SEQ ID NO: 463, SEQ ID NO: 513, SEQ ID NO: 516, SEQ ID NO: 519, SEQ ID NO: 657, SEQ ID NO: 659, SEQ ID NO: 827, SEQ ID NO: 1249, SEQ ID NO: 1326, SEQ ID NO: 1409, SEQ ID NO: 1524, SEQ ID NO: 1530, SEQ ID NO: 1662 или SEQ ID NO: 1676. В некоторых вариантах осуществления непрерывная нуклеотидная последовательность ASO содержит SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 79, SEQ ID NO: 84, SEQ ID NO: 85, SEQ ID NO: 92, SEQ ID NO: 102, SEQ ID NO: 105, SEQ ID NO: 128, SEQ ID NO: 130, SEQ ID NO: 133, SEQ ID NO: 138, SEQ ID NO: 161, SEQ ID NO: 178, SEQ ID NO: 180, SEQ ID NO: 186, SEQ ID NO: 195, SEQ ID NO: 200, SEQ ID NO: 202, SEQ ID NO: 234, SEQ ID NO: 264, SEQ ID NO: 387, SEQ ID NO: 390, SEQ ID NO: 396, SEQ ID NO: 441, SEQ ID NO: 446, SEQ ID NO: 457, SEQ ID NO: 467, SEQ ID NO: 523, SEQ ID NO: 524, SEQ ID NO: 636, SEQ ID NO: 640, SEQ ID NO: 700, SEQ ID NO: 740, SEQ ID NO: 832, SEQ ID NO: 965, SEQ ID NO: 1015, SEQ ID NO: 1065, SEQ ID NO: 1071, SEQ ID NO: 1155, SEQ ID NO: 1475, SEQ ID NO: 1508, SEQ ID NO: 1685, SEQ ID NO: 1686, SEQ ID NO: 1687, SEQ ID NO: 1688 или SEQ ID NO: 1690.

В некоторых вариантах осуществления ASO по настоящему изобретению имеет конструкцию, выбранную из группы, состоящей из конструкций, показанных на фиг. 3, где заглавная буква обозначает нуклеозид, модифицированный по сахару, а строчная буква обозначает ДНК.

В некоторых вариантах осуществления ASO, раскрытый в настоящем документе, способен снижать экспрессию белка CAMK2D в клетке hiPSC-CM, которая экспрессирует белок CAMK2D. В некоторых

вариантах осуществления экспрессия белка САМК2D снижена по меньшей мере примерно на 20%, по меньшей мере примерно на 30%, по меньшей мере примерно на 40%, по меньшей мере примерно на 50%, по меньшей мере примерно на 60%, по меньшей мере примерно на 70%, по меньшей мере примерно на 80%, по меньшей мере примерно на 90% или примерно на 100% по сравнению с клеткой, которая не подвергалась воздействию АСО. В некоторых вариантах осуществления АСО способен снижать экспрессию транскрипта САМК2D (например, мРНК) в клетке hiPSC-СМ, которая экспрессирует транскрипт САМК2D. В некоторых вариантах осуществления экспрессия транскрипта САМК2D снижена по меньшей мере примерно на 20%, по меньшей мере примерно на 30%, по меньшей мере примерно на 40%, по меньшей мере примерно на 50%, по меньшей мере примерно на 60%, по меньшей мере примерно на 70%, по меньшей мере примерно на 80%, по меньшей мере примерно на 90% или примерно на 100% по сравнению с клеткой, которая не подвергалась воздействию АСО.

В некоторых вариантах осуществления АСО имеет от 14 до 20 нуклеотидов в длину. В некоторых вариантах осуществления нуклеотидная последовательность АСО содержит одну или несколько модифицированных межнуклеозидных связей. В некоторых вариантах осуществления модифицировано по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или 100% межнуклеозидных связей. В некоторых вариантах осуществления каждая из межнуклеотидных связей в АСО по настоящему изобретению представляет собой фосфоротиоатную связь.

Настоящее изобретение также обеспечивает конъюгат, содержащий описанный в настоящем документе АСО, при этом АСО ковалентно присоединен по меньшей мере к одному нуклеотидному или неполинуклеотидному фрагменту. В некоторых вариантах осуществления нуклеотидный или неполинуклеотидный фрагмент содержит белок, цепь жирной кислоты, сахарный остаток, гликопротеин, полимер или любые их комбинации.

В настоящем документе также обеспечена фармацевтическая композиция, содержащая АСО или конъюгат, как раскрыто в настоящем документе, и фармацевтически приемлемый разбавитель, носитель, соль или адъювант. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль представляет собой натриевую соль, калиевую соль или аммониевую соль. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, кроме того, содержит по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой антагонист САМК2D. В некоторых вариантах осуществления антагонист САМК2D представляет собой антитело против САМК2d или его фрагмент.

Настоящее раскрытие, кроме того, обеспечивает набор, содержащий АСО, конъюгат или фармацевтическую композицию, как раскрыто в настоящем документе, и инструкции по применению. Также, раскрыт диагностический набор, содержащий АСО, конъюгат или фармацевтическую композицию по настоящему изобретению и инструкции по применению.

Настоящее изобретение также относится к способу ингибирования или снижения экспрессии белка САМК2D в клетке, включающему введение АСО, конъюгата или фармацевтической композиции, раскрытой в настоящем документе, в клетку, экспрессирующую белок САМК2D, при этом после введения экспрессия белка САМК2D в клетке ингибируется или снижается. В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к способу *in vitro* ингибирования или снижения экспрессии белка САМК2D в клетке, включающему приведение в контакт АСО, конъюгата или фармацевтической композиции, раскрытой в настоящем документе, с клеткой, экспрессирующей белок САМК2D, при этом после контактирования экспрессия белка САМК2D в клетке ингибируется или снижается. В некоторых вариантах осуществления АСО ингибирует или снижает экспрессию транскрипта САМК2D (например, мРНК) в клетке после введения. В некоторых вариантах осуществления экспрессия транскрипта САМК2D (например, мРНК) снижается по меньшей мере примерно на 20%, по меньшей мере примерно на 30%, по меньшей мере примерно на 40%, по меньшей мере примерно на 50%, по меньшей мере примерно на 60%, по меньшей мере примерно на 70%, по меньшей мере, примерно на 80%, по меньшей мере примерно на 90% или примерно на 100% после введения по сравнению с клеткой, которая не подвергалась воздействию АСО. В некоторых вариантах осуществления экспрессия белка САМК2D снижена по меньшей мере примерно на 60%, по меньшей мере примерно на 70%, по меньшей мере примерно на 75%, по меньшей мере примерно на 80%, по меньшей мере примерно на 85%, по меньшей мере примерно на 90%, по меньшей мере примерно на 95%, по меньшей мере примерно на 96%, по меньшей мере примерно на 97%, по меньшей мере примерно на 98%, по меньшей мере примерно на 99% или примерно на 100% после введения по сравнению с клеткой, которая не подвергалась воздействию АСО. В некоторых вариантах осуществления клетка представляет собой клетку сердца, например hiPSC-СМ.

В настоящем документе обеспечен способ уменьшения, ослабления или лечения одного или нескольких симптомов сердечно-сосудистого заболевания или нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества АСО, конъюгата или фармацевтической композиции по настоящему изобретению. Настоящее изобретение также обеспечивает применение АСО, конъюгата или фармацевтической композиции, раскрытых в настоящем документе, для изготовления лекарственного средства. В некоторых вариантах осуществления лекарственное средство предназначено для лечения сердечно-сосудистого заболевания или нарушения у субъекта, нуждающегося в этом. В не-

которых вариантах осуществления ASO, конъюгат или фармацевтическая композиция по настоящему раскрытию предназначены для применения в терапии. В некоторых вариантах осуществления ASO, конъюгат или фармацевтическая композиция, раскрытые в настоящем документе, предназначены для применения в терапии сердечно-сосудистого заболевания или нарушения у субъекта, нуждающегося в этом.

В некоторых вариантах осуществления сердечно-сосудистое заболевание или нарушение включает болезнь коронарной артерии, инсульт, сердечную недостаточность, гипертоническую болезнь сердца, ревматическую болезнь сердца, кардиомиопатию, сердечную аритмию, врожденное заболевание сердца, кардит с пороком клапанов сердца, аневризмы аорты, заболевание периферической артерии, тромбоэмболическое заболевание, венозный тромбоз или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления сердечно-сосудистое заболевание или нарушение представляет собой сердечную недостаточность. В некоторых вариантах осуществления сердечная недостаточность включает левостороннюю сердечную недостаточность, правостороннюю сердечную недостаточность, застойную сердечную недостаточность, сердечную недостаточность со сниженной фракцией выброса (HFrEF), сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса (HFmrEF), сердечную недостаточность со средней фракцией выброса (HFsrEF), гипертрофическую кардиомиопатию (HCM), гипертоническую болезнь сердца (HND) или гипертрофическую гиперчувствительную кардиомиопатию.

В некоторых вариантах осуществления субъектом является человек. В некоторых вариантах осуществления ASO, конъюгат или фармацевтическую композицию по настоящему изобретению вводят внутрисердечно, перорально, парентерально, интратекально, интрацеребровентрикулярно, пульмонально, местно или внутривенно.

### Краткое описание фигур

На фиг. 1A и 1B показаны иллюстративные ASO, нацеленные на пре-мРНК SAMK2D. На фиг. 1A показаны ASO, нацеленные на единичный сайт в пределах пре-мРНК SAMK2D. На фиг. 1B показаны ASO, нацеленные на несколько сайтов (т.е. два или три) в пределах пре-мРНК SAMK2D. Каждый столбец на фиг. 1A и 1B показывает номер SEQ ID, обозначенный только для последовательности ASO, начальные и конечные положения мишени в последовательности пре-мРНК SAMK2D (на фиг. 1B несколько сайтов-мишеней обозначены как #1, #2 или #3), последовательность ASO без какой-либо конкретной конструкции или химической структуры, номер ASO (номер ASO) и последовательность ASO с химической структурой.

На фиг. 2 показано процентное снижение экспрессии мРНК SAMK2D в клетках HEK293 (ось y) и относительное положение ASO на транскрипте SAMK2D (ось x). Каждый кружок представляет собой отдельный ASO. Как дополнительно описано в примере 2, клетки HEK293 обрабатывали 25 мкМ ASO, и экспрессия мРНК SAMK2D (нормализованная к GAPDH) показана в виде процента от контроля.

На фиг. 3 показаны некоторые иллюстративные ASO с их конструкциями. Каждый столбец на фиг. 3 показывает SEQ ID NO только для последовательности ASO, начальное и конечное положения мишени в последовательности пре-мРНК SAMK2D (где ASO связывается с несколькими сайтами (см. фиг. 1B), представлены иллюстративные начальные и конечные положения мишени), номер конструкции ASO (номер DES), последовательность ASO с конструкцией и номер ASO (ASO No).

На фиг. 4 показано процентное снижение экспрессии мРНК SAMK2D как в клетках HEK293, так и в кардиомиоцитах, полученных из человеческих индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (hiPSC-CM), после культивирования *in vitro* с различными ASO, как описано в примерах 2 и 3. Клетки обрабатывали 25 мкМ (HEK293) или 500 нМ (hiPSC-CM) ASO, и экспрессия мРНК SAMK2D (нормализованная к GAPDH) показана в виде процента от контроля. Если значение не указано, конкретный ASO не тестировали в конкретных условиях.

На фиг. 5 показана активность иллюстративных ASO в отношении уровня экспрессии мРНК SAMK2D у мышей C57BL/6JWom через одну неделю после подкожного введения. Уровень экспрессии мРНК SAMK2D нормализован к GAPDH и затем показан относительно контрольной группы (т.е. образцов, обработанных солевым раствором).

### Подробное описание изобретения

#### I. Определения.

Следует отметить, что термин "a" или "an" относится к одному или нескольким из этих объектов; например, "нуклеотидная последовательность" означает одну или несколько нуклеотидных последовательностей. По существу, термины "a" (или "an"), "один или несколько" и "по меньшей мере один" могут быть использованы в настоящем документе взаимозаменяемо.

Кроме того, "и/или" при использовании в настоящем документе следует рассматривать как конкретное раскрытие каждого из двух указанных признаков или компонентов с другим или без другого. Таким образом, подразумевается, что термин "и/или", используемый в таком выражении, как "A и/или B" в настоящем документе, включает "A и B", "A или B", "A" (отдельно) и "B" (отдельно). Аналогично, термин "и/или", используемый в такой фразе, как "A, B и/или C", включает каждый из следующих аспектов: A, B и C; A, B или C; A или C; A или B; B или C; A и C; A и B; B и C; A (отдельно); B (отдельно); и C (отдельно).

Должно быть понятно, что везде, где аспекты описываются в настоящем документе выражением "содержащий", также предусмотрены аналогичные аспекты, описываемые терминами "состоящий из" и/или "состоящий главным образом из".

Если не определено иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в данной области техники, к которой относится данное изобретение. Например, Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 2nd ed., 2002, CRC Press; The Dictionary of Cell and Molecular Biology, 3rd ed., 1999, Academic Press; and the Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, Revised, 2000, Oxford University Press, обеспечивает специалиста общим словарем многих терминов, используемых в данном изобретении.

Единицы измерения, префиксы и символы обозначены в форме, принятой согласно Международной системе единиц (SI). Числовые диапазоны включают числа, определяющие диапазон. Если не указано иное, нуклеотидные последовательности записаны слева направо в направлении от 5' к 3'. Аминокислотные последовательности записаны слева направо в направлении от amino- к карбокси-концу. Приведенные в настоящем документе заголовки не ограничивают различные аспекты изобретения, которые могут обеспечиваться ссылкой на описание в целом. Соответственно, термины, определяемые непосредственно ниже, более полно определены со ссылкой на описание во всей его полноте.

Термин "приблизительно" используется в настоящем документе в значении примерно, в районе, грубо говоря или около. Когда термин "приблизительно" используется в сочетании с числовым диапазоном, он изменяет этот диапазон, расширяя его границы выше и ниже указанных числовых значений. В общем, термин "приблизительно" используется для изменения числового значения выше и ниже указанного значения путем отклонения, например, на 10 процентов, в большую или меньшую сторону (больше или меньше). Например, если указано, что "ASO снижает экспрессию белка CAMK2d в клетке после введения ASO по меньшей мере примерно на 60%", подразумевается, что уровни CAMK2D снижаются в диапазоне от 50% до 70%.

Термин "нуклеиновые кислоты" или "нуклеотиды" предназначен для охвата множества нуклеиновых кислот. В некоторых вариантах осуществления термин "нуклеиновые кислоты" или "нуклеотиды" относится к последовательности-мишени, например, пре-мРНК, мРНК или ДНК *in vivo* или *in vitro*. Когда термин относится к нуклеиновым кислотам или нуклеотидам в последовательности-мишени, нуклеиновые кислоты или нуклеотиды могут представлять собой природные последовательности внутри клетки. В других вариантах осуществления "нуклеиновые кислоты" или "нуклеотиды" относятся к последовательности в ASO по изобретению. Когда термин относится к последовательности в ASO, нуклеиновые кислоты или нуклеотиды не являются природными, то есть синтезированы химическим путем, продуцированы ферментативно, продуцированы рекомбинантно или с помощью любой их комбинации. В одном варианте осуществления нуклеиновые кислоты или нуклеотиды в ASO получены синтетически или рекомбинантно, но не представляют собой природную последовательность или ее фрагмент. В другом варианте осуществления нуклеиновые кислоты или нуклеотиды в ASO не являются природными, так как они содержат по меньшей мере один аналог нуклеотида, который не встречается в природе. Термин "нуклеиновая кислота" или "нуклеозид" относится к одному сегменту нуклеиновой кислоты, например, ДНК, РНК или их аналогу, присутствующему в полинуклеотиде. "Нуклеиновая кислота" или "нуклеозид" включает встречающиеся в природе нуклеиновые кислоты или не встречающиеся в природе нуклеиновые кислоты. В некоторых вариантах осуществления термины "нуклеотид", "звено" и "мономер" используются взаимозаменяемо. Следует понимать, что упоминании последовательности нуклеотидов или мономеров имеют в виду последовательность оснований, таких как А, Т, G, С или U, и их аналоги.

Термин "нуклеотид", используемый в настоящем документе, относится к гликозиду, содержащему сахарный фрагмент, фрагмент основания и ковалентно связанную группу (связывающую группу), такую как фосфатная или фосфоротиоатная межнуклеотидная связывающая группа, и охватывает как встречающиеся в природе нуклеотиды, такие как ДНК или РНК, так и не встречающиеся в природе нуклеотиды, содержащие модифицированные сахарные и/или основные фрагменты, которые также называются в настоящем документе как "аналоги нуклеотидов". В настоящем документе единичный нуклеотид (звено) также может называться мономером или звеном нуклеиновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления термин "аналоги нуклеотидов" относится к нуклеотидам, имеющим модифицированные сахарные фрагменты. Неограничивающие примеры нуклеотидов, содержащих модифицированные сахарные фрагменты (например, LNA), раскрыты в другом месте в настоящем документе. В других вариантах осуществления термин "аналоги нуклеотидов" относится к нуклеотидам, имеющим модифицированные фрагменты азотистых оснований. Нуклеотиды, имеющие модифицированные фрагменты азотистых оснований, включают, но без ограничения, 5-метил-цитозин, изоцитозин, псевдоизоцитозин, 5-бромурацил, 5-пропинилурацил, 6-аминопурин, 2-аминопурин, инозин, диаминопурин и 2-хлор-6-аминопурин.

Термин "нуклеозид", используемый в настоящем документе, предназначен для обозначения гликозида, содержащего сахарный фрагмент и фрагмент основания, и, следовательно, может быть использован для обозначения нуклеотидных звеньев, которые ковалентно связаны межнуклеотидными связями между нуклеотидами ASO. В области биотехнологии термин "нуклеотид" часто используется для обозначения

мономера или звена нуклеиновой кислоты. В контексте ASO термин "нуклеотид" может относиться только к основанию, т.е. к последовательности азотистого основания, содержащего цитозин (ДНК и РНК), гуанин (ДНК и РНК), аденин (ДНК и РНК), тимин (ДНК) и урацил (РНК), в котором присутствие сахарного остова и межнуклеотидных связей является неявным. Подобным образом, особенно в случае олигонуклеотидов, где одна или несколько межнуклеотидных связывающих групп модифицированы, термин "нуклеотид" может относиться к "нуклеозиду". Например, термин "нуклеотид" может быть использован даже при указании присутствия или природы связей между нуклеозидами.

Термин "длина нуклеотида" в контексте настоящего описания означает общее количество нуклеотидов (мономеров) в заданной последовательности. Например, последовательность tacatattatattactctc (SEQ ID NO: 158) имеет 20 нуклеотидов; таким образом, длина нуклеотида в последовательности равна 20. Таким образом, термин "длина нуклеотида" используют в настоящем документе взаимозаменяемо с "числом нуклеотидов".

Специалисту в данной области будет понятно, что 5'-концевой нуклеотид олигонуклеотида не содержит 5'-межнуклеотидную связывающую группу, хотя он может содержать 5'-концевую группу.

Термин "алкил", при использовании в настоящем документе отдельно или в комбинации, означает алкильную группу с прямой или разветвленной цепью, содержащую 1-8 атомов углерода, в частности, алкильную группу с прямой или разветвленной цепью, содержащую 1-6 атомов углерода, и более конкретно алкильную группу с прямой или разветвленной цепью, содержащую 1-4 атома углерода. Примерами C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> алкильных групп с прямой и разветвленной цепью являются метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, трет-бутил, изомерные пентилы, изомерные гексилы, изомерные гептилы и изомерные октилы, в частности, метил, этил, пропил, бутил и пентил. Конкретными примерами алкила является метил. Другими примерами алкила являются моно, ди или трифторметил, этил или пропил, такой как циклопропил (сPr), или моно, ди или трифторциклопропил.

Термин "алкокси", отдельно или в комбинации, означает группу формулы алкил-О-, где термин "алкил" имеет значение, указанное выше, такое как метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси, втор-бутокси и трет-бутокси. В частности, "алкокси" представляет собой метокси.

Термин "окси", отдельно или в комбинации, означает группу -О-.

Термин "алкенил", отдельно или в комбинации, означает углеводородный остаток с прямой или разветвленной цепью, содержащий олефиновую связь и до 8, предпочтительно до 6, в частности, предпочтительно до 4 атомов углерода. Примерами алкенильных групп являются этенил, 1-пропенил, 2-пропенил, изопропенил, 1-бутенил, 2-бутенил, 3-бутенил и изобутенил.

Термин "алкинил", отдельно или в комбинации, означает углеводородный остаток с прямой или разветвленной цепью, содержащий тройную связь и до 8, предпочтительно до 6, особенно предпочтительно до 4 атомов углерода.

Термины "галоген" или "галогено", отдельно или в комбинации, означают фтор, хлор, бром или йод и, в частности, фтор, хлор или бром, более конкретно, фтор и хлор, например, фтор. Термин "галогено" в комбинации с другой группой обозначает замещение указанной группы по меньшей мере одним галогеном, в частности, замещение одним-пятью галогенами, в частности, одним-четырьмя галогенами, т.е. одним, двумя, тремя или четырьмя галогенами. Термины "гидроксил" и "гидрокси", отдельно или в комбинации, обозначают группу -ОН.

Термины "тиогидроксил" и "тиогидрокси", отдельно или в комбинации, обозначают группу -SH.

Термин "карбонил", отдельно или в комбинации, означает группу -C(O)-.

Термин "карбоксил" или "карбоксил", отдельно или в комбинации, означает группу -COOH.

Термин "амино", отдельно или в комбинации, означает первичную аминогруппу (-NH<sub>2</sub>), вторичную аминогруппу (-NH-) или третичную аминогруппу (-N-).

Термин "алкиламино", отдельно или в комбинации, означает аминогруппу, как определено выше, замещенную одной или двумя алкильными группами, как определено выше.

Термин "аминокарбонил", отдельно или в комбинации, означает группу -C(O)-NH<sub>2</sub>.

Термин "сульфонил", отдельно или в комбинации, означает группу -SO<sub>2</sub>.

Термин "сульфинил", отдельно или в комбинации, означает группу -SO-.

Термин "сульфанил", отдельно или в комбинации, означает группу -S-.

Термин "циано", отдельно или в комбинации, означает группу -CN.

Термин "азидо", отдельно или в комбинации, означает группу -N<sub>3</sub>.

Термин "нитро", отдельно или в комбинации, означает группу NO<sub>2</sub>.

Термин "формил" отдельно или в комбинации, означает группу -C(O)H.

Термин "арил", отдельно или в комбинации, означает одновалентную ароматическую карбоциклическую моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую 6-10 кольцевых атомов углерода, необязательно замещенную 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, алкоксиалкила, алкенилокси, карбоксила, алкоксикарбонила, алкилкарбонила и формила. Примеры арила включают фенил и нафтил, в частности, фенил.

Термин "гетероарил", отдельно или в комбинации, означает одновалентную ароматическую гетероциклическую моно- или бициклическую кольцевую систему из 5-12 кольцевых атомов, содержащую 1, 2,

3 или 4 гетероатома, выбранных из N, O и S, остальные кольцевые атомы представляют собой углерод, необязательно замещенную 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, алкоксиалкила, алкенилокси, карбоксила, алкоксикарбонила, алкилкарбонила и формила. Примеры гетероарила включают пирролил, фуранил, тиенил, имидазолил, оксазолил, тиазолил, триазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, тетразолил, пиридинил, пирозинил, пиразолил, пиридазинил, пиримидинил, триазинил, азепинил, диазепинил, изоксазолил, бензофуранил, изотиазолил, бензотиенил, индолил, изоиндолил, изобензофуранил, бензимидазолил, бензоксазолил, бензоизоксазолил, бензотиазолил, бензоизотиазолил, бензооксадиазолил, бензотиадиазолил, бензотриазолил, пуринил, хинолинил, изохинолинил, хиназолинил, хиноксалинил, карбазолил или акридинил.

Термин "гетероцикл", отдельно или в комбинации, означает одновалентную неароматическую гетероциклическую моно- или бициклическую кольцевую систему из 5-12 кольцевых атомов, содержащую 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из N, O и S, при этом остальные атомы кольца представляют собой углерод, необязательно замещенную 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, алкоксиалкила, алкенилокси, карбоксила, алкоксикарбонила, алкилкарбонила и формила.

Термин "защитная группа", отдельно или в комбинации, означает группу, которая селективно блокирует реакционноспособный участок в многофункциональном соединении таким образом, что химическая реакция может быть осуществлена селективно в другом незащищенном реакционноспособном участке. Защитные группы могут быть удалены. Примеры защитных групп включают амино-защитные группы, карбокси-защитные группы или гидрокси-защитные группы.

Если одно из исходных веществ или соединений по изобретению содержит одну или несколько функциональных групп, которые являются нестабильными или реакционноспособными в реакционных условиях одной или нескольких стадий реакции, соответствующие защитные группы (как описано, например, в "Protective Groups in Organic Chemistry" by T.W. Greene and P.G.M. Wuts, 3rd Ed., 1999, Wiley, New York) могут быть введены до применения способов на критической стадии, хорошо известных в данной области. Такие защитные группы могут быть удалены на последующей стадии синтеза с использованием стандартных способов, описанных в литературе. Примерами защитных групп являются третбутоксикарбонил (Boc), 9-флуоренилметилкарбамат (Fmoc), 2-триметилсилилэтилкарбамат (Teoc), карбобензилокси (Cbz) и п-метоксибензилоксикарбонил (Moc).

Описанные в настоящем документе соединения могут содержать несколько асимметрических центров и могут присутствовать в форме оптически чистых энантиомеров, смесей энантиомеров, таких как, например, рацематы, смесей диастереоизомеров, диастереоизомерных рацематов или смесей диастереоизомерных рацематов.

Термин "асимметрический атом углерода" означает атом углерода с четырьмя различными заместителями. Согласно конвенции Кана-Ингольда-Прелога асимметрический атом углерода может иметь конфигурацию "R" или "S".

Используемый в настоящем документе термин "бициклический сахар" относится к модифицированному сахарному фрагменту, содержащему 4-7-членное кольцо, содержащее мостик, соединяющий два атома 4-7-членного кольца с образованием второго кольца, что приводит к образованию бициклической структуры. В некоторых вариантах осуществления мостик соединяет C2' и C4' рибозного сахарного кольца нуклеозида (т.е. 2'-4' мостик), как наблюдается в LNA-нуклеозидах.

Используемый в настоящем документе термин "кодирующая область" или "кодирующая последовательность" представляет собой часть полинуклеотида, которая состоит из кодонов, транслируемых в аминокислоты. Хотя "стоп-кодон" (TAG, TGA или TAA) обычно не транслируется в аминокислоту, его можно рассматривать как часть кодирующей области, но любые фланкирующие последовательности, например, промоторы, сайты связывания рибосом, терминаторы транскрипции, интроны, нетранслируемые области ("UTR") и т.п. не являются частью кодирующей области. Границы кодирующей области обычно определяются стартовым кодоном на 5'-конце, кодирующим аминоконец полученного полипептида, и стоп-кодом трансляции на 3'-конце, кодирующим карбоксильный конец полученного полипептида.

Термин "некодирующая область", используемый в настоящем документе, означает нуклеотидную последовательность, которая не является кодирующей областью. Примеры некодирующих областей включают, но без ограничения, промоторы, сайты связывания рибосом, терминаторы транскрипции, интроны, нетранслируемые области ("UTR"), некодирующие экзоны и т.п. Некоторые из экзонов могут быть целой или частью 5' нетранслируемой области (5' UTR) или 3' нетранслируемой области (3' UTR) каждого транскрипта. Нетранслируемые области важны для эффективной трансляции транскрипта и для контроля скорости трансляции и периода полужизни транскрипта.

Термин "область" при использовании в контексте нуклеотидной последовательности относится к участку этой последовательности. Например, фраза "область в пределах нуклеотидной последовательности" или "область в пределах комплемента нуклеотидной последовательности" относится к последовательности, более короткой, чем нуклеотидная последовательность, но длиннее, чем по меньшей мере 10 нуклеотидов, расположенных в пределах конкретной нуклеотидной последовательности или компонен-

та нуклеотидной последовательности, соответственно. Термин "под-последовательность" или "подпоследовательность" также может относиться к области нуклеотидной последовательности.

Термин "по ходу транскрипции" при обращении к нуклеотидной последовательности означает, что нуклеиновая кислота или нуклеотидная последовательность расположена с 3'-конца относительно рассматриваемой нуклеотидной последовательности. В некоторых вариантах осуществления расположенные по ходу транскрипции нуклеотидные последовательности относятся к последовательностям, которые следуют за сайтом инициации транскрипции. Например, иницирующий кодон трансляции гена находится по ходу транскрипции относительно сайта инициации транскрипции.

Термин "против хода транскрипции" относится к нуклеотидной последовательности, которая расположена с 5'-конца относительно рассматриваемой нуклеотидной последовательности.

Используемый в настоящем документе термин "регуляторная область" относится к нуклеотидным последовательностям, расположенным против хода транскрипции (5'-некодирующие последовательности), в рамках или по ходу транскрипции (3'-некодирующие последовательности) кодирующей области, и которые оказывают влияние на транскрипцию, процессинг РНК, стабильность или трансляцию связанной с ней кодирующей области. Регуляторные области могут включать промоторы, трансляционные лидерные последовательности, интроны, последовательности распознавания полиаденилирования, сайты процессинга РНК, участки связывания эффекторов, UTR и структуры типа "стебель-петля". Если кодирующая область предназначена для экспрессии в эукариотической клетке, сигнальная последовательность полиаденилирования и последовательность терминации транскрипции обычно расположены в направлении 3' относительно кодирующей последовательности.

Термин "транскрипт", используемый в настоящем документе, может относиться к первичному транскрипту, который синтезируется путем транскрипции ДНК и становится информационной РНК (мРНК) после процессинга, т.е. предшественником матричной РНК (пре-мРНК), и самой процессированной мРНК. Термин "транскрипт" может быть использован взаимозаменяемо с "пре-мРНК" и "мРНК". После того, как нити ДНК транскрибируются в первичные транскрипты, вновь синтезированные первичные транскрипты модифицируются несколькими способами для преобразования в их зрелые функциональные формы с образованием различных белков и РНК, таких как mRNA, tRNA, rRNA, lncRNA, miRNA, и других. Таким образом, термин "транскрипт" может включать экзоны, интроны, 5' UTR и 3' UTR.

Используемый в настоящем документе термин "экспрессия" относится к процессу, посредством которого полинуклеотид продуцирует генный продукт, например, РНК или полипептид. Он включает, без ограничения, транскрипцию полинуклеотида в информационную РНК (мРНК) и трансляцию мРНК в полипептид. При помощи экспрессии получают "генный продукт". В контексте настоящего описания генный продукт может представлять собой нуклеиновую кислоту, например, информационную РНК, полученную путем транскрипции гена, или полипептид, транслируемый с транскрипта. Описанные в настоящем документе генные продукты дополнительно включают нуклеиновые кислоты, прошедшие посттранскрипционные модификации, например, полиаденилирование или сплайсинг, или полипептиды, прошедшие посттрансляционные модификации, например, метилирование, гликозилирование, добавление липидов, объединение с другими белковыми субъединицами или протеолитическое расщепление.

Термины "идентичный" или процент "идентичности" в контексте двух или более нуклеиновых кислот относятся к двум или более последовательностям, которые являются одинаковыми или имеют определенный процент нуклеотидов или аминокислотных остатков, которые являются одинаковыми при сравнении и выравнивании (вводя пробелы, если необходимо) для максимального соответствия, без учета каких-либо консервативных аминокислотных замен как части идентичности последовательности. Процент идентичности может быть измерен с помощью программного обеспечения или алгоритмов сравнения последовательностей или путем визуального осмотра. В данной области известны различные алгоритмы и программное обеспечение, которые можно использовать для выравнивания аминокислотных или нуклеотидных последовательностей.

Одним из таких неограничивающих примеров алгоритма выравнивания последовательностей является алгоритм, описанный в Karlin et al., 1990, Proc. Natl. Acad. Sci., 87:2264-2268, с изменениями в Karlin et al., 1993, Proc. Natl. Acad. Sci., 90:5873-5877, и включенный в программы NBLAST и XBLAST (Altschul et al., 1991, Nucleic Acids Res., 25: 3389-3402). В некоторых вариантах осуществления можно использовать Gapped BLAST, как описано в Altschul et al., 1997, Nucleic Acids Res. 25: 3389-3402. BLAST-2, WU-BLAST-2 (Altschul et al., 1996, Methods in Enzymology, 266: 460-480), ALIGN, ALIGN-2 (Genentech, South San Francisco, California) или Megalign (DNASTAR) являются дополнительными общедоступными программами, которые можно использовать для выравнивания последовательностей. В некоторых вариантах осуществления процент идентичности между двумя нуклеотидными последовательностями определяется с использованием программы GAP в пакете программного обеспечения GCG (например, с использованием матрицы NWSgapdna.CMP и веса пробела 40, 50, 60, 70 или 90, и веса длины 1, 2, 3, 4, 5 или 6). В некоторых альтернативных вариантах осуществления программа GAP в пакете программного обеспечения GCG, которая включает алгоритм Needleman и Wunsch (J. Mol. Biol. (48):444-453 (1970)), может быть использована для определения процентной идентичности между двумя аминокислотными последовательностями (например, с использованием либо матрицы BLOSUM 62, либо матрицы PAM250, и веса про-

бела 16, 14, 12, 10, 8, 6 или 4, и веса длины 1, 2, 3, 4, 5). Альтернативно, в некоторых вариантах осуществления процент идентичности между нуклеотидными или аминокислотными последовательностями определяют с использованием алгоритма Майерса и Миллера (CABIOS, 4: 11-17 (1989)). Например, процент идентичности может быть определен с помощью программы ALIGN (версия 2.0) и использования таблицы веса остатков PAM120, штрафа за длину пропуска 12 и штрафа за пропуск 4. Специалист в данной области сможет определить соответствующие параметры для максимального выравнивания с помощью конкретного программного обеспечения для выравнивания. В некоторых вариантах осуществления используются параметры по умолчанию программного обеспечения для выравнивания.

В некоторых вариантах осуществления процент идентичности "X" первой нуклеотидной последовательности второй нуклеотидной последовательности рассчитывается как  $100 \times (Y/Z)$ , где Y - количество аминокислотных остатков, оцениваемых как идентичные совпадения при выравнивании первой и второй последовательностей (выровненных путем визуальной оценки или с помощью конкретной программы выравнивания последовательностей), и Z - общее количество остатков во второй последовательности. Если длина первой последовательности больше, чем длина второй последовательности, процент идентичности первой последовательности второй последовательности будет выше, чем процент идентичности второй последовательности первой последовательности.

Различные области в пределах единичной полинуклеотидной последовательности-мишени, которые выравнивают с полинуклеотидной эталонной последовательностью, могут иметь, каждая, свой собственный процент идентичности последовательностей. Следует отметить, что величина процента идентичности последовательностей округляется до ближайшего десятичного знака. Например, 80,11, 80,12, 80,13 и 80,14 округляются до 80,1, а 80,15, 80,16, 80,17, 80,18 и 80,19 округляются до 80,2. Следует также отметить, что длина всегда выражается целым числом.

Используемые в настоящем документе термины "гомологичный" и "гомология" являются взаимозаменяемыми с терминами "идентичность" и "идентичный".

Термин "встречающийся в природе вариант" относится к вариантам полипептидной последовательности САМК2D или последовательности нуклеиновой кислоты САМК2D (например, транскрипту), которые существуют в природе в пределах определенной таксономической группы, такой как млекопитающие, такие как мышь, обезьяна и человек. Обычно, при упоминании "встречающихся в природе вариантов" полинуклеотида, этот термин также может охватывать любой аллельный вариант САМК2D-кодирующей геномной ДНК, который находится в хромосомном положении 4q26 (т.е. остатки 113451032-113761927 в GenBank под номером доступа NC\_000004.12) посредством хромосомной транслокации или дупликации, и РНК, например, полученную из нее мРНК. "Встречающиеся в природе варианты" могут также включать варианты, полученные в результате альтернативного сплайсинга мРНК САМК2D. При ссылке на конкретную полипептидную последовательность, например, термин также включает встречающиеся в природе формы белка, которые, следовательно, могут подвергаться процессингу, например, путем ко- или посттрансляционных модификаций, таких как расщепление сигнального пептида, протеолитическое расщепление, гликозилирование и т.д.

При определении степени "комплементарности" между ASO по изобретению (или их областями) и целевой областью нуклеиновой кислоты, которая кодирует САМК2D млекопитающих (например, ген САМК2D), например, раскрытых в настоящем документе, степень "комплементарности" (также, "гомология" или "идентичность") выражается как процентная идентичность (или процентная гомология) между последовательностью ASO (или ее областью) и последовательностью целевой области (или обратным комплементом целевой области), которая лучше всего выравнивается с ней. Процент рассчитывают путем подсчета количества выровненных оснований, которые идентичны между двумя последовательностями, деления на общее количество смежных мономеров в ASO и умножения на 100. При таком сравнении, если существуют пробелы, предпочтительно, чтобы такие пробелы представляли собой просто несовпадения, а не области, где количество мономеров в пробеле различается между ASO по настоящему изобретению и целевой областью.

Термин "комплемент", используемый в настоящем документе, означает последовательность, которая комплементарна эталонной последовательности. Хорошо известно, что комплементарность является основным принципом репликации и транскрипции ДНК, поскольку это свойство является общим для двух последовательностей ДНК или РНК, таким образом, что при их выравнивании антипараллельно друг другу, нуклеотидные основания в каждом положении в последовательностях будут комплементарными, как будто вы смотрите в зеркало и видите отражение. Поэтому, например, комплемент последовательности 5'ATGC'3' может быть записан как 3'TACG'5' или 5'GCAT'3'. Термины "обратный комплемент", "обратно комплементарный" и "обратная комплементарность", используемые в настоящем документе, являются взаимозаменяемыми с терминами "комплемент", "комплементарный" и "комплементарность". В некоторых вариантах осуществления термин "комплементарный" относится к 100% соответствию или комплементарности (т.е. полностью комплементарной) непрерывной последовательности нуклеиновой кислоты в пределах транскрипта САМК2D. В некоторых вариантах осуществления термин "комплементарный" относится по меньшей мере к примерно 80%, по меньшей мере к примерно 85%, по меньшей мере к примерно 90%, по меньшей мере к примерно 91%, по меньшей мере к примерно 92%, по

меньшей мере к примерно 93%, по меньшей мере к примерно 94%, по меньшей мере к примерно 95%, по меньшей мере к примерно 96%, по меньшей мере к примерно 97%, по меньшей мере к примерно 98% или по меньшей мере к примерно 99% соответствия или комплементарности непрерывной последовательности нуклеиновой кислоты в пределах транскрипта САМК2D.

Термины "соответствующая" и "соответствует" при ссылке на две отдельные последовательности нуклеиновых кислот или нуклеотидные последовательности могут быть использованы для уточнения областей последовательностей, которые соответствуют или сходны друг другу на основании гомологии и/или функциональности, хотя нуклеотиды конкретных последовательностей могут быть пронумерованы по-разному. Например, различные изоформы транскрипта гена могут иметь схожие или консервативные части нуклеотидных последовательностей, нумерация которых может отличаться в соответствующих изоформах на основе альтернативного сплайсинга и/или других модификаций. Кроме того, признано, что при характеристике нуклеиновой кислоты или нуклеотидной последовательности могут быть использованы различные системы нумерации (например, транскрипт гена и определение того, начинать ли нумерацию последовательности с кодона начала трансляции или включать 5'UTR). Кроме того, признано, что нуклеиновая кислота или нуклеотидная последовательность различных вариантов гена или транскрипта гена может варьироваться. Однако, в контексте настоящего описания, области вариантов, которые имеют общую гомологию и/или функциональность нуклеиновых кислот или нуклеотидных последовательностей, считаются "соответствующими" друг другу. Например, нуклеотидная последовательность транскрипта САМК2D, соответствующая нуклеотидам от X до Y из SEQ ID NO: 1 ("эталонная последовательность"), относится к последовательности транскрипта САМК2d (например, пре-мРНК или мРНК САМК2D), которая имеет идентичную последовательность или сходную последовательность с нуклеотидами X-Y последовательности SEQ ID NO: 1, где X представляет собой сайт начала, и Y представляет собой сайт конца (как показано на фиг. 1A и 1B). Специалист в данной области может идентифицировать соответствующие остатки X и Y в последовательности транскрипта САМК2D путем выравнивания последовательности транскрипта САМК2D с SEQ ID NO: 1.

Термины "соответствующий нуклеотидный аналог" и "соответствующий нуклеотид" предназначены для обозначения того, что азотистое основание в нуклеотидном аналоге и нуклеотид природного происхождения обладают одинаковой способностью к спариванию или гибридизации. Например, когда 2-дезоксирибозная единица нуклеотида связана с аденином, "соответствующий нуклеотидный аналог" содержит пентозную единицу (отличную от 2-дезоксирибозы), связанную с аденином.

Термин "номер DES" или "DES No.", используемый в настоящем документе, относится к уникальному номеру, присвоенному нуклеотидной последовательности, имеющей определенный набор нуклеозидов (например, ДНК) и нуклеозидных аналогов (например, LNA). Как используется в настоящем документе, дизайн ASO показан с помощью комбинации букв верхнего и нижнего регистра. Например, DES-0231 относится к последовательности ASO `tacatattatattactcctc` (SEQ ID NO: 158) с дизайном ASO `LLLDDDDDDDDDDDDLLL` (т.е. `TACatattatattactcCTC`), где L (т.е. заглавная буква) обозначает нуклеозидный аналог (например, LNA), и буква D (т.е. строчная буква) обозначает нуклеозид (например, ДНК).

Аннотация химии ASO представляет собой следующую: бета-D-окси LNA нуклеотиды обозначаются ОхуВ, где В обозначает нуклеотидное основание, такое как тимин (Т), уридин (U), цитозин (С), 5-метилцитозин (МС), аденин (А) или гуанин (G) и, таким образом, включают ОхуА, ОхуТ, ОхуМС, ОхуС и ОхуG. Нуклеотиды ДНК обозначаются DNAb, где строчная буква b обозначает нуклеотидное основание, такое как тимин (Т), уридин (U), цитозин (С), 5-метилцитозин (Mc), аденин (А) или гуанин (G), и, таким образом, включают DNAa, DNAt, DNA и DNAg. Буква М перед С или с обозначает 5-метилцитозин. Буква "s" обозначает фосфоротиоатную межнуклеотидную связь.

Термин "номер ASO" или "ASO No.", используемый в настоящем документе, относится к уникальному номеру, присвоенному нуклеотидной последовательности, имеющей подробную химическую структуру компонентов, например, нуклеозидов (например, ДНК), аналогов нуклеозидов (например, бета-D-окси-LNA), азотистого основания (например, А, Т, G, С, U или МС) и структуру остова (например, фосфоротиоат или фосфородиэфир). Например, ASO-0231 может относиться к ОхуТs ОхуAs ОхуМСs DNAas DNAts DNAas DNAts DNAts DNAas DNAts DNAas DNAts DNAts DNAas DNAs DNAts DNAs ОхуМСs ОхуТs ОхуМС.

"Активность" обычно выражается величиной IC<sub>50</sub> или EC<sub>50</sub> в мкМ, нМ или пМ, если не указано иное. Активность также может быть выражена в процентах ингибирования. IC<sub>50</sub> представляет собой это среднюю ингибирующую концентрацию терапевтической молекулы. EC<sub>50</sub> представляет собой среднюю эффективную концентрацию терапевтической молекулы относительно носителя или контроля (например, солевого раствора). В функциональных анализах IC<sub>50</sub> представляет собой концентрацию терапевтической молекулы, которая уменьшает биологический ответ, например, транскрипцию мРНК или экспрессию белка, на 50% от биологического ответа, который достигается с помощью терапевтической молекулы. В функциональных анализах EC<sub>50</sub> представляет собой концентрацию терапевтической молекулы, которая вызывает 50% биологического ответа, например, транскрипцию мРНК или экспрессию белка. Значения IC<sub>50</sub> или EC<sub>50</sub> могут быть вычислены различными способами, известными в данной области.

Используемый в настоящем документе термин "ингибирование", например, экспрессии транскрипта

гена SAMK2D и/или белка SAMK2D, относится к ASO, снижающему экспрессию транскрипта гена SAMK2D и/или белка SAMK2D в клетке или ткани. В некоторых вариантах осуществления термин "ингибирование" относится к полному ингибированию (100% ингибирование или необнаруживаемый уровень) транскрипта гена SAMK2D или белка SAMK2D. В других вариантах осуществления термин "ингибирование" относится по меньшей мере к 5%, по меньшей мере к 10%, по меньшей мере к 15%, по меньшей мере к 20%, по меньшей мере к 25%, по меньшей мере к 30%, по меньшей мере к 35%, по меньшей мере к 40%, по меньшей мере к 45%, по меньшей мере к 50%, по меньшей мере к 60%, по меньшей мере к 70%, по меньшей мере к 80%, по меньшей мере к 90%, по меньшей мере к 95% или по меньшей мере к 99% ингибирования транскрипта гена SAMK2D и/или экспрессии белка SAMK2D в клетке или ткани.

Под "субъектом", или "индивидуумом", или "животным", или "пациентом", или "млекопитающим" подразумевается любой субъект, особенно млекопитающее, для которого желательна диагностика, прогнозирование или лечение. Субъекты-млекопитающие включают людей, домашних животных, сельскохозяйственных животных, спортивных животных и животных зоопарков, включая, например, людей, не относящихся к человеку приматов, собак, кошек, морских свинок, кроликов, крыс, мышей, лошадей, крупный рогатый скот, медведей и т.д.

Термин "фармацевтическая композиция" относится к препарату, который находится в такой форме, которая позволяет биологической активности активного ингредиента быть эффективной, и которая не содержит дополнительных компонентов, которые являются неприемлемо токсичными для субъекта, которому будет введена композиция. Такая композиция может быть стерильной.

"Эффективное количество" ASO, как раскрыто в настоящем документе, представляет собой количество, достаточное для выполнения конкретно заявленной цели. "Эффективное количество" может быть определено эмпирически и обычным способом в зависимости от заявленной цели.

Такие термины, как "лечение" или "терапия", или "лечить", или "облегчать", или "облегчение", относятся как к (1) терапевтическим мерам, которые излечивают, замедляют, уменьшают симптомы и/или останавливают прогрессирование диагностированного патологического состояния или нарушения, так и к (2) профилактическим или предупреждающим мерам, которые предупреждают и/или замедляют развитие целевого патологического состояния или нарушения. Таким образом, нуждающиеся в лечении включают тех, кто уже имеет это нарушение; тех, кто предрасположен к приобретению нарушения; и тех, у кого это нарушение необходимо предупредить. В некоторых вариантах осуществления субъект получал успешное "лечение" заболевания или состояния, раскрытого в другом месте в настоящем документе, в соответствии со способами, представленными в настоящем документе, если у пациента наблюдается, например, полное, частичное или временное облегчение или устранение симптомов, связанных с заболеванием или нарушением.

## II. Антисмысловые олигонуклеотиды.

В настоящем изобретении используются антисмысловые олигонуклеотиды (ASO) для применения в модулировании функции молекул нуклеиновых кислот, кодирующих SAMK2D млекопитающих, таких как нуклеиновая кислота SAMK2D, например, транскрипт SAMK2D, включая пре-мРНК SAMK2D, и мРНК SAMK2D, или встречающиеся в природе варианты таких молекул нуклеиновых кислот, кодирующих SAMK2D млекопитающих. Термин "ASO" в контексте настоящего изобретения относится к молекуле, образованной путем ковалентного связывания двух или более нуклеотидов (т.е. олигонуклеотиду).

ASO содержит непрерывную нуклеотидную последовательность длиной от около 10 до около 30, такой как 10-20, 14-20, 16-20 или 15-25 нуклеотидов. Используемые в настоящем документе термины "антисмысловой ASO", "антисмысловой олигонуклеотид" и "олигомер" являются взаимозаменяемыми с термином "ASO".

Ссылка на номер SEQ ID включает конкретную последовательность азотистого основания, но не включает какой-либо дизайн или полную химическую структуру. Кроме того, ASO, раскрытые на фигурах в настоящем документе, показывают репрезентативный дизайн, но не ограничиваются конкретным дизайном, показанным на фигурах, если не указано иное. В настоящем документе один нуклеотид (звено) также может упоминаться как мономер или звено. Когда в данном описании делается ссылка на конкретный номер ASO, эта ссылка включает последовательность, конкретный дизайн ASO и химическую структуру. Когда в данном описании делается ссылка на конкретный номер DES, эта ссылка включает последовательность и конкретный дизайн ASO. Например, когда в формуле изобретения (или данном описании) делается ссылка на SEQ ID NO: 158, она включает только нуклеотидную последовательность tacatattatattactcctc. Когда в формуле изобретения (или описании) делается ссылка на DES-0231, она включает нуклеотидную последовательность tacatattatattactcctc с дизайном ASO TACatattatattactcCTC. Альтернативно, дизайн ASO-0231 также может быть записан как SEQ ID NO: 158, где каждый из первого нуклеотида, второго нуклеотида, третьего нуклеотида, 18-го нуклеотида, 19-го нуклеотида и 20-го нуклеотида из 5' конца представляет собой модифицированный нуклеотид, например, LNA, и каждый из других нуклеотидов представляет собой немодифицированный нуклеотид (например, ДНК). Номер ASO включает последовательность и дизайн ASO, а также конкретные детали ASO. Таким образом, например,



VHNPDPGNKE и 479-499: отсутствует. Последовательность изоформы CAMK2D дельта 11 (идентификатор: Q13557-11) отличается от канонической последовательности (SEQ ID NO: 3) следующим образом: 328-328: К → KKRKSSSSVQMMERQTTVIHNPDPGNK. Последовательность изоформы CAMK2D дельта 12 (идентификатор: Q13557-12) отличается от канонической последовательности (SEQ ID NO: 3) следующим образом: 478-478: К → N и 479-499: отсутствует. Таким образом, ASO по настоящему изобретению могут быть разработаны для снижения или ингибирования экспрессии природных вариантов белка CAMK2D.

Примером последовательности нуклеиновой кислоты-мишени ASO является пре-мРНК CAMK2D. SEQ ID NO: 1 представляет геномную последовательность CAMK2D человека (т.е. обратный комплемент нуклеотидов 113451032-113761927 из GenBank под номером доступа NC\_000004.12). SEQ ID NO: 1 идентична последовательности пре-мРНК CAMK2D, за исключением того, что нуклеотид "t" в SEQ ID NO: 1 показан как "u" в пре-мРНК. В некоторых вариантах осуществления "нуклеиновая кислота-мишень" содержит интрон нуклеиновых кислот, кодирующих белок CAMK2D или их встречающихся в природе вариантов, и нуклеиновых кислот РНК, полученных из них, например, пре-мРНК. В других вариантах осуществления нуклеиновая кислота-мишень содержит область экзона нуклеиновых кислот, кодирующих белок CAMK2D, или их встречающихся в природе вариантов, и нуклеиновых кислот РНК, полученных из них, например, пре-мРНК. В еще других вариантах осуществления нуклеиновая кислота-мишень содержит соединение экзон-интрон нуклеиновых кислот, кодирующих белок CAMK2D или их встречающихся в природе вариантов, и нуклеиновых кислот РНК, полученных из них, например, пре-мРНК. В некоторых вариантах осуществления, например, при использовании в исследованиях или диагностике "нуклеиновая кислота-мишень" может представлять собой кДНК или синтетический олигонуклеотид, полученный из указанных выше нуклеиновых кислот-мишеней ДНК или РНК. Последовательность белка CAMK2D человека, кодируемая пре-мРНК CAMK2D, показана как SEQ ID NO: 3. В других вариантах осуществления нуклеиновая кислота-мишень содержит нетранслируемую область нуклеиновых кислот, кодирующих белок CAMK2D, или их встречающихся в природе вариантов, например 5' UTR, 3' UTR, или обе.

В некоторых вариантах осуществления ASO по изобретению гибридизируется с областью в пределах интронов транскрипта CAMK2D, например, SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления ASO по изобретению гибридизируется с областью в пределах экзонов транскрипта CAMK2D, например, SEQ ID NO: 1. В других вариантах осуществления ASO по изобретению гибридизируется с областью в пределах соединения экзон-интрон транскрипта CAMK2D, например, SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления ASO по изобретению гибридизируется с областью в пределах транскрипта CAMK2D (например, интрон, экзон или соединение экзон-интрон), например, SEQ ID NO: 1, где ASO имеет структуру в соответствии с формулой: 5' А-В-С 3', как описано где-либо в другом месте в настоящем документе (например, в Разделе II.G).

В некоторых вариантах осуществления ASO нацелен на мРНК, кодирующую конкретную изоформу белка CAMK2D (например, изоформу Delta 3-12). В некоторых вариантах осуществления ASO нацелен на все изоформы белка CAMK2D. В других вариантах осуществления ASO нацелен на две изоформы (например, изоформу дельта 3 и изоформу дельта 7, изоформу дельта 4 и изоформу дельта 8, и изоформу дельта 9 и изоформу дельта 10) белка CAMK2D.

В некоторых вариантах осуществления ASO содержит непрерывную нуклеотидную последовательность (например, 10-30 нуклеотидов в длину), которая комплементарна последовательности нуклеиновой кислоты в пределах транскрипта CAMK2D, например, области, соответствующей SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления ASO содержит непрерывную нуклеотидную последовательность, которая гибридизируется с последовательностью нуклеиновой кислоты, или областью в пределах последовательности, транскрипта CAMK2D ("областью-мишенью"), при этом последовательность нуклеиновой кислоты соответствует следующим нуклеотидам: (i) нуклеотиды 625-842 из SEQ ID NO: 1; (ii) нуклеотиды 1398-59755 из SEQ ID NO: 1; (iii) нуклеотиды 61817-104725 из SEQ ID NO: 1; (iv) нуклеотиды 112162-118021 из SEQ ID NO: 1; (v) нуклеотиды 119440-135219 из SEQ ID NO: 1; (vi) нуклеотиды 137587-157856 из SEQ ID NO: 1; (vii) нуклеотиды 159191-266174 из SEQ ID NO: 1; и (viii) нуклеотиды 272788-310949 из SEQ ID NO: 1, и при этом, необязательно, ASO имеет одну из структур, описанных в настоящем документе (например, Раздел II.G), или химическую структуру, показанную в где-либо другом месте в настоящем документе (например, фиг. 1А и 1В).

В некоторых вариантах осуществления область-мишень соответствует нуклеотидам 725-742 из SEQ ID NO: 1. В других вариантах осуществления область-мишень соответствует нуклеотидам 1498-59655 из SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления область-мишень соответствует нуклеотидам 61917-104625 из SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления область-мишень соответствует нуклеотидам 112262-17921 из SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления область-мишень соответствует нуклеотидам 119540-135119 из SEQ ID NO: 1. В дополнительных вариантах осуществления область-мишень соответствует нуклеотидам 137687-157756 из SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления область-мишень соответствует нуклеотидам 159291-266074 из SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления область-мишень соответ-

ствует нуклеотидам 272888-310849 из SEQ ID NO: 1.

В некоторых вариантах осуществления область-мишень соответствует нуклеотидам 725-742 из SEQ ID NO: 1 ± 10, ± 20, ± 30, ± 40, ± 50, ± 60, ± 70, ± 80 или ± 90 нуклеотидов на 3' конце и/или 5' конце. В других вариантах осуществления область-мишень соответствует нуклеотидам 1498-59655 из SEQ ID NO: 1 ± 10, ± 20, ± 30, ± 40, ± 50, ± 60, ± 70, ± 80 или ± 90 нуклеотидов на 3' конце и/или 5' конце. В некоторых вариантах осуществления область-мишень соответствует нуклеотидам 61917-104625 из SEQ ID NO: 1 ± 10, ± 20, ± 30, ± 40, ± 50, ± 60, ± 70, ± 80 или ± 90 нуклеотидов на 3' конце и/или 5' конце. В некоторых вариантах осуществления область-мишень соответствует нуклеотидам 112262-117921 из SEQ ID NO: 1 ± 10, ± 20, ± 30, ± 40, ± 50, ± 60, ± 70, ± 80 или ± 90 нуклеотидов на 3' конце и/или 5' конце. В некоторых вариантах осуществления область-мишень соответствует нуклеотидам 119540-135119 из SEQ ID NO: 1 ± 10, ± 20, ± 30, ± 40, ± 50, ± 60, ± 70, ± 80 или ± 90 нуклеотидов на 3' конце и/или 5' конце. В дополнительных вариантах осуществления область-мишень соответствует нуклеотидам 137687-157756 из SEQ ID NO: 1 ± 10, ± 20, ± 30, ± 40, ± 50, ± 60, ± 70, ± 80 или ± 90 нуклеотидов на 3' конце и/или 5' конце. В некоторых вариантах осуществления область-мишень соответствует нуклеотидам 159291-266074 из SEQ ID NO: 1 ± 10, ± 20, ± 30, ± 40, ± 50, ± 60, ± 70, ± 80 или ± 90 нуклеотидов на 3' конце и/или 5' конце. В некоторых вариантах осуществления область-мишень соответствует нуклеотидам 272888-310849 из SEQ ID NO: 1 ± 10, ± 20, ± 30, ± 40, ± 50, ± 60, ± 70, ± 80 или ± 90 нуклеотидов на 3' конце и/или 5' конце.

В некоторых вариантах осуществления ASO по настоящему изобретению гибридизируется со множеством областей-мишеней в пределах транскрипта САМК2D (например, пре-мРНК, SEQ ID NO: 1). В некоторых вариантах осуществления ASO гибридизируется с двумя разными областями-мишенями в пределах транскрипта САМК2D. В некоторых вариантах осуществления ASO гибридизируется с тремя различными областями-мишенями в пределах транскрипта САМК2D. Последовательности иллюстративных ASO, которые гибридизуются со множеством областей-мишеней, и начальные/конечные сайты различных областей-мишеней представлены на фиг. 1B. В некоторых вариантах осуществления ASO, которые гибридизуются со множеством областей в пределах транскрипта САМК2D (например, пре-мРНК, SEQ ID NO: 1), являются более активными (например, имеют более низкое значение  $EC_{50}$ ) в отношении снижения экспрессии САМК2D по сравнению с ASO, которые гибридизуются с одной областью в пределах транскрипта САМК2D (например, пре-мРНК, SEQ ID NO: 1).

В некоторых вариантах осуществления ASO по настоящему изобретению способен гибридизоваться с нуклеиновой кислотой-мишенью (например, транскриптом САМК2D) в физиологических условиях, т.е. в условиях *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления ASO по настоящему изобретению способен гибридизоваться с нуклеиновой кислотой-мишенью (например, транскриптом САМК2D) *in vitro*. В некоторых вариантах осуществления ASO по настоящему описанию способен гибридизоваться с нуклеиновой кислотой-мишенью (например, транскриптом САМК2D) *in vitro* в жестких условиях. Условия жесткости гибридизации *in vitro* зависят, среди прочего, от продуктивного поглощения клетками, доступности РНК, температуры, свободной энергии ассоциации, концентрации соли и времени (см., например, Stanley T Crooke, Antisense Drug Technology: Principles, Strategies and Applications, 2<sup>nd</sup> Edition, CRC Press (2007)). Как правило, для гибридизации *in vitro* используются условия жесткости от высокой до умеренной, чтобы сделать возможной гибридизацию между по существу сходными нуклеиновыми кислотами, но не между несходными нуклеиновыми кислотами. Пример жестких условий гибридизации включает гибридизацию в 5X буфере физиологическом растворе цитрата натрия (SSC) (0,75 М хлорид натрия/0,075 М цитрат натрия) в течение 1 ч при 40°C с последующей промывкой образца 10 раз в 1X SSC при 40°C и 5 раз в буфере 1X SSC при комнатной температуре. Условия гибридизации *in vivo* состоят из внутриклеточных условий (например, физиологического pH и внутриклеточных ионных условий), которые регулируют гибридизацию антисмысловых олигонуклеотидов с последовательностями-мишенями. Условия *in vivo* можно имитировать *in vitro* с помощью условий относительно низкой жесткости. Например, гибридизацию можно проводить *in vitro* в 2X SSC (0,3 М хлорид натрия/0,03 М цитрат натрия), 0,1% SDS при 37°C. Промывочный раствор, содержащий 4X SSC, 0,1% SDS, можно использовать при 37°C, с заключительной промывкой в 1X SSC при 45°C.

В некоторых вариантах осуществления ASO по настоящему изобретению способен нацеливаться на транскрипт САМК2D одного или нескольких видов (например, людей, не относящихся к человеку приматов, собак, кошек, морских свинок, кроликов, крыс, мышей, лошадей, крупного рогатого скота, медведей). В некоторых вариантах осуществления описанный в настоящем документе ASO способен нацеливаться на транскрипт САМК2D как человека, так и грызунов (например, мышей или крыс). Соответственно, в некоторых вариантах осуществления ASO способен понижаяще регулировать (например, снижать или удалять) экспрессию мРНК или белка САМК2D как у людей, так и у грызунов (например, мышей или крыс).

Последовательности мышинного транскрипта САМК2D известны в данной области. Например, последовательность гена САМК2D мыши можно найти в публично доступной базе данных GenBank под номером доступа NC\_000069.6. Последовательность транскрипта пре-мРНК САМК2D мыши соответствует остаткам 126596354-126846326 NC\_000069.6. Последовательности транскрипта мРНК САМК2D

мышы (канонические и варианты) известны и доступны под номерами доступа NM\_001025438.2 (каноническая последовательность), NM\_001025439.2, NM\_001293663.1, NM\_001293664.1, NM\_023813.4, NM\_001346635.1, NM\_001346636.1, NM\_001293665.1, XM\_006500836.3, XM\_006500833.3, XM\_006500835.3, XM\_017319415.1, XM\_006500818.3, XM\_017319417.1, XM\_017319418.1, XM\_017319420.1, NM\_001293666.1, XM\_006500819.3, XM\_017319416.1, XM\_006500820.3, XM\_006500822.3, XM\_006500823.3, XM\_006500824.3, XM\_017319419.1, XM\_006500826.3, XM\_006500825.3, XM\_006500829.3, BC052894.1, XM\_006500831.3, XM\_006500832.3, XM\_017319422.1, XM\_006500834.3, XM\_006500839.3 и XM\_017319421.1. Последовательность белка SAMK2D мышы можно найти под общедоступными номерами доступа: Q6PHZ2 (каноническая последовательность), Q3UF87, Q3UQH9, Q5DTK4, Q8CAC5 и Q9CZE2, каждая из которых полностью включена в настоящее описание посредством ссылки. Известны три изоформы белка SAMK2D мышы. Последовательность изоформы дельта 6 SAMK2D отличается от канонической последовательности следующим образом: 478-478: К → N и 479-499: отсутствуют. Последовательность изоформы дельта 10 SAMK2D отличается от канонической следующим образом: 329-329: E → EPQTTVIHNPDPGNKE; 478-478: К → N; и 479-499: отсутствуют. Последовательность изоформы дельта 5 SAMK2D отличается от канонической последовательности следующим образом: 328-328: К → KINNKANVVTSPKENIPTPALEPQTTVIHNPDPGNK; 478-478: К → N; и 479-499: отсутствуют.

Последовательности транскрипта SAMK2D крыс также известны в данной области. Ген SAMK2D крыс можно найти в доступной публично базе данных GenBank под номером доступа NC\_005101.4. Последовательность транскрипта пре-мРНК SAMK2D крысы соответствует остаткам 230900907-231132207 NC\_005101.4. Последовательности транскрипта мРНК SAMK2D крысы (канонические и варианты) известны и доступны под номером доступа NM\_012519.2 (каноническая последовательность), BC107562.1, XM\_017590621.1, XM\_017590605.1, XM\_008761452.1, XM\_017590606.1, XM\_017590607.1, XM\_017590608.1, XM\_017590610.1, XM\_017590611.1, XM\_017590612.1, XM\_006233285.3, XM\_017590614.1, XM\_017590615.1, XM\_017590616.1, XM\_017590613.1, XM\_017590617.1, XM\_017590618.1, XM\_017590604.1, XM\_017590609.1, XM\_017590624.1, XM\_017590625.1, XM\_017590619.1, XM\_017590620.1, XM\_017590622.1 и XM\_017590623.1. Последовательность крысиного белка SAMK2D можно найти под общедоступными номерами доступа: P15791 (каноническая последовательность), P97915, P97916, Q3B7L0, Q63904, Q63905, Q63906, Q63907 и Q63908, каждый из которых полностью включен в настоящий документ посредством ссылки. Известно шесть изоформ крысиного белка SAMK2D. Последовательность изоформы SAMK2D дельта 2 отличается от канонической последовательности следующим образом: 329-362: отсутствуют. Последовательность изоформы SAMK2D дельта 3 отличается от канонической последовательности следующим образом: 329-335: INNKANV → KRKSSSV; 337-359: отсутствуют; и 360-362: GNK → QMM. Последовательность изоформы SAMK2D дельта 4 отличается от канонической последовательности следующим образом: 349-362: отсутствуют. Последовательность изоформы SAMK2D дельта 5 отличается от канонической последовательности следующим образом: 329-362: отсутствуют и 512-533: KPPCIPNGKENFSGGTSLWQNI → N. Последовательность изоформы SAMK2D дельта 6 отличается от канонической последовательности следующим образом: 512-533: KPPCIPNGKENFSGGTSLWQNI → N. Последовательность изоформы SAMK2D дельта 7 отличается от канонической последовательности следующим образом: 349-362: отсутствуют и 512-533: KPPCIPNGKENFSGGTSLWQNI → N.

#### II.B. Последовательности ASO.

ASO по настоящему изобретению содержат непрерывную нуклеотидную последовательность, которая соответствует комплементу области транскрипта SAMK2D, например, нуклеотидной последовательности, соответствующей SEQ ID NO: 1.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается ASO длиной 10-30, такой как 10-15 нуклеотидов, 10-20 нуклеотидов или 10-25 нуклеотидов, при этом непрерывная нуклеотидная последовательность имеет по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98%, по меньшей мере около 99% или около 100% идентичности последовательности с областью в пределах комплемента транскрипта SAMK2D, такой как SEQ ID NO: 1, или ее природный вариант. Таким образом, например, ASO гибридизуется с одноцепочечной молекулой нуклеиновой кислоты, имеющей последовательность SEQ ID NO: 1 или ее часть.

ASO может содержать непрерывную нуклеотидную последовательность, которая является полностью комплементарной (совершенно комплементарной) эквивалентной области нуклеиновой кислоты, которая кодирует белок SAMK2D млекопитающего (например, SEQ ID NO: 1). ASO может содержать непрерывную нуклеотидную последовательность, которая является полностью комплементарной (совершенно комплементарной) последовательности нуклеиновой кислоты, или области в пределах последовательности, соответствующей нуклеотидам X-Y из SEQ ID NO: 1, где X и Y являются сайтом начала и сайтом конца, соответственно, как показано на фиг. 1A и 1B.

В некоторых вариантах осуществления нуклеотидная последовательность ASO по настоящему изобретению

бретению или непрерывная нуклеотидная последовательность имеет по меньшей мере около 80% идентичности последовательности с последовательностью, выбранной из SEQ ID NO: 4-1713 (т.е. последовательностями на фиг. 1A и 1B), например, по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 91%, по меньшей мере около 92%, по меньшей мере около 93%, по меньшей мере около 94%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96% идентичности последовательности, по меньшей мере около 97% идентичности последовательности, по меньшей мере около 98% идентичности последовательности, по меньшей мере около 99% идентичности последовательности, такой как около 100% идентичности последовательности (гомологичная). В некоторых вариантах осуществления ASO имеет структуру, описанную где-либо в другом месте в настоящем документе (например, в Разделе II.G), или химическую структуру, показанную где-либо в другом месте в настоящем документе (например, фиг. 1A и 1B).

В некоторых вариантах осуществления ASO (или его непрерывная нуклеотидная часть) выбран или содержит одну из последовательностей, выбранных из группы, состоящей из SEQ ID NO: 4-1713, или области, состоящей из по меньшей мере 10 их смежных нуклеотидов, где ASO (или его непрерывная нуклеотидная часть) может необязательно содержать одно, два, три или четыре несовпадения по сравнению с соответствующим транскриптом CAMK2D.

В некоторых вариантах осуществления ASO содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 254, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 114, SEQ ID NO: 158, SEQ ID NO: 190, SEQ ID NO: 327, SEQ ID NO: 463, SEQ ID NO: 513, SEQ ID NO: 516, SEQ ID NO: 519, SEQ ID NO: 657, SEQ ID NO: 659, SEQ ID NO: 827, SEQ ID NO: 1249, SEQ ID NO: 1326, SEQ ID NO: 1409, SEQ ID NO: 1524, SEQ ID NO: 1530, SEQ ID NO: 1662 и SEQ ID NO: 1676.

В некоторых вариантах осуществления ASO содержит последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 79, SEQ ID NO: 84, SEQ ID NO: 85, SEQ ID NO: 92, SEQ ID NO: 102, SEQ ID NO: 105, SEQ ID NO: 128, SEQ ID NO: 130, SEQ ID NO: 133, SEQ ID NO: 138, SEQ ID NO: 161, SEQ ID NO: 178, SEQ ID NO: 180, SEQ ID NO: 186, SEQ ID NO: 195, SEQ ID NO: 200, SEQ ID NO: 202, SEQ ID NO: 234, SEQ ID NO: 264, SEQ ID NO: 387, SEQ ID NO: 390, SEQ ID NO: 396, SEQ ID NO: 441, SEQ ID NO: 446, SEQ ID NO: 457, SEQ ID NO: 467, SEQ ID NO: 523, SEQ ID NO: 524, SEQ ID NO: 636, SEQ ID NO: 640, SEQ ID NO: 700, SEQ ID NO: 740, SEQ ID NO: 832, SEQ ID NO: 965, SEQ ID NO: 1015, SEQ ID NO: 1065, SEQ ID NO: 1071, SEQ ID NO: 1155, SEQ ID NO: 1475, SEQ ID NO: 1508, SEQ ID NO: 1685, SEQ ID NO: 1686, SEQ ID NO: 1687, SEQ ID NO: 1688 и SEQ ID NO: 1690.

В некоторых вариантах осуществления ASO по изобретению связываются с последовательностью нуклеиновой кислоты-мишени (например, транскриптом CAMK2D) и способны ингибировать или снижать экспрессию транскрипта CAMK2D по меньшей мере на 10% или 20% по сравнению с нормальным (т.е. контрольным) уровнем экспрессии в клетке, например, по меньшей мере на около 30%, по меньшей мере на около 40%, по меньшей мере на около 50%, по меньшей мере на около 60%, по меньшей мере на около 70%, по меньшей мере на около 80%, по меньшей мере на около 90%, по меньшей мере на около 95%, по меньшей мере на около 96%, по меньшей мере на около 97%, по меньшей мере на около 98%, по меньшей мере на около 99% или около 100% по сравнению с нормальным уровнем экспрессии (например, уровень экспрессии в клетках, которые не подвергались воздействию ASO).

В некоторых вариантах осуществления ASO по изобретению способны снижать экспрессию мРНК CAMK2D *in vitro* по меньшей мере на около 20%, по меньшей мере на около 30%, по меньшей мере на около 40%, по меньшей мере на около 50%, по меньшей мере на около 60%, по меньшей мере на около 70%, по меньшей мере на около 80%, по меньшей мере на около 90%, по меньшей мере на около 95%, по меньшей мере на около 96%, по меньшей мере на около 97%, по меньшей мере на около 98%, по меньшей мере на около 99% или около 100% в клетках HEK293, когда клетки находятся в контакте с 25 мкМ ASO, по сравнению с клетками HEK293, которые не находятся в контакте с ASO (например, контактируют с физиологическим раствором).

В некоторых вариантах осуществления ASO по изобретению способны снижать экспрессию мРНК CAMK2D *in vitro* по меньшей мере примерно на 20%, по меньшей мере примерно на 30%, по меньшей мере примерно на 40%, по меньшей мере примерно на 50%, по меньшей мере примерно на 60%, по меньшей мере примерно на 70%, по меньшей мере примерно на 80%, по меньшей мере примерно на 90%, по меньшей мере примерно на 95%, по меньшей мере примерно на 96%, по меньшей мере примерно на 97%, по меньшей мере примерно на 98%, по меньшей мере примерно на 99%, или примерно на 100% в кардиомиоцитах, полученных из человеческих индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (hiPSC-CM), когда клетки находятся в контакте с 500 нМ ASO по сравнению с клетками hiPSC-CM, которые не находятся в контакте с ASO (например, контактируют с физиологическим раствором).

В некоторых вариантах осуществления ASO по изобретению имеет по меньшей мере одно свойство, выбранное из группы, состоящей из: (i) снижения уровня мРНК, кодирующей CAMK2D, в кардиомиоцитах, полученных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (hiPSC-CM); (ii) снижение уровня белка CAMK2D в hiPSC-CM; (iii) уменьшение, облегчение или лечение одного или нескольких симптомов сердечно-сосудистого заболевания или нарушения, и (iv) их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления ASO может допускать 1, 2, 3 или 4 (или более) ошибочных спаривания при гибридизации с последовательностью-мишенью и все еще связываться с мишенью в степени, достаточной для демонстрации желаемого эффекта, т.е. понижающего регулирования целевой мРНК и/или белка. Ошибочные спаривания могут быть, например, компенсированы увеличенной длиной нуклеотидной последовательности ASO и/или увеличенным числом нуклеотидных аналогов, которые раскрыты в другом месте в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления ASO по изобретению содержит не более 3 ошибочных спариваний при гибридизации с последовательностью-мишенью. В других вариантах осуществления непрерывная нуклеотидная последовательность содержит не более 2 ошибочных спариваний при гибридизации с последовательностью-мишенью. В других вариантах осуществления непрерывная нуклеотидная последовательность содержит не более 1 ошибочного спаривания при гибридизации с последовательностью-мишенью.

#### II.C. Длина ASO.

ASO могут содержать непрерывную нуклеотидную последовательность из в общей сложности 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 смежных нуклеотидов в длину. Следует понимать, что, когда для ASO указывается диапазон или длина непрерывной нуклеотидной последовательности, этот диапазон включает нижнюю и верхнюю границы длины, содержащиеся в диапазоне, например, от (или между) 10-30, включая оба, 10 и 30.

В некоторых вариантах осуществления ASO содержат непрерывную нуклеотидную последовательность длиной в общей сложности около 14-20, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 смежных нуклеотидов. II.D. Нуклеозиды и аналоги нуклеозидов.

В одном аспекте изобретения ASO содержат один или несколько не встречающихся в природе аналогов нуклеозидов. "Аналоги нуклеозидов", используемые в настоящем документе, представляют собой варианты встречающихся в природе нуклеозидов, таких как нуклеозиды ДНК или РНК, за счет модификаций сахарных и/или основных фрагментах. Аналоги, в целом, могут быть просто "молчащими" или "эквивалентными" встречающимся в природе нуклеозидам в контексте олигонуклеотида, т.е. не имеют функционального влияния на механизм, посредством которого олигонуклеотид подавляет экспрессию гена-мишени. Такие "эквивалентные" аналоги могут быть, тем не менее, полезными, если, например, они являются более простыми или дешевыми с точки зрения изготовления, или более устойчивыми к условиям хранения или изготовления, или представляют тег или метку. Однако в некоторых вариантах осуществления аналоги будут иметь функциональное влияние на механизм, посредством которого ASO ингибирует экспрессию; например, путем продуцирования увеличенной аффинности связывания с мишенью и/или увеличенной устойчивости к внутриклеточным нуклеазам, и/или увеличенной простоты транспорта в клетку. Конкретные примеры аналогов нуклеозидов описаны, например, в Freier & Altmann; Nucl. Acid Res., 1997, 25, 4429-4443 и Uhlmann; Curr. Opinion in Drug Development, 2000, 3(2), 293-213, и на схеме 1. ASO по настоящему изобретению могут содержать более одного, более двух, более трех, более четырех, более пяти, более шести, более семи, более восьми, более девяти, более 10, более 11, более 12, более 13, более 14, более 15, более 16, более 18, более 19 или более 20 аналогов нуклеозидов. В некоторых вариантах осуществления аналоги нуклеозидов в ASO являются одинаковыми. В других вариантах осуществления аналоги нуклеозидов в ASO являются различными. Аналоги нуклеотидов в ASO могут быть любыми из следующих аналогов нуклеозидов или их комбинацией.

#### II.D.1. Азотистое основание.

Термин "азотистое основание" включает пуриновый (например, аденин и гуанин) и пиримидиновый (например, урацил, тимин и цитозин) фрагменты, присутствующие в нуклеозидах и нуклеотидах, которые образуют водородные связи при гибридизации нуклеиновых кислот. В контексте настоящего изобретения термин азотистое основание также охватывает модифицированные азотистые основания, которые могут отличаться от встречающихся в природе азотистых оснований, но являются функциональными во время гибридизации нуклеиновых кислот. В некоторых вариантах осуществления фрагмент азотистого основания модифицирован путем модификации или замены азотистого основания. В этом контексте "азотистое основание" относится как к встречающимся в природе азотистым основаниям, таким как аденин, гуанин, цитозин, тимидин, урацил, ксантин и гипоксантин, так и не встречающимся в природе вариантам. Такие варианты описаны, например, в Hirao et al., (2012) Accounts of Chemical Research vol 45 page 2055 and Bergstrom (2009) Current Protocols in Nucleic Acid Chemistry Suppl. 37 1.4.1.

В некоторых вариантах осуществления фрагмент азотистого основания модифицирован путем замены пурина или пиримидина на модифицированный пурин или пиримидин, такой как замещенный пурин или замещенный пиримидин, например, азотистое основание, выбранное из изоцитозина, псевдоизоцитозина, 5-метилцитозина, 5-тиозоло-цитозина, 5-пропинил-цитозина, 5-пропинил-урацила, 5-бром-урацила, 5-тиазоло-урацила, 2-тио-урацила, 2'-тио-тимина, инозина, диаминопурина, 6-аминопурина, 2-аминопурина, 2,6-диаминопурина и 2-хлор-6-аминопурина.

Фрагменты азотистых оснований могут быть обозначены буквенным кодом для каждого соответствующего азотистого основания, например, А, Т, G, С или U, где каждая буква может необязательно включать модифицированные азотистые основания эквивалентной функции. Например, в приведенных в

качестве примеров олигонуклеотидах фрагменты азотистых оснований выбраны из А, Т, G, С и 5-метилцитозина. Необязательно, для LNA-гэпмеров могут быть использованы 5-метил-цитозиновые LNA-нуклеозиды.

#### II.D.2. Сахарные модификации.

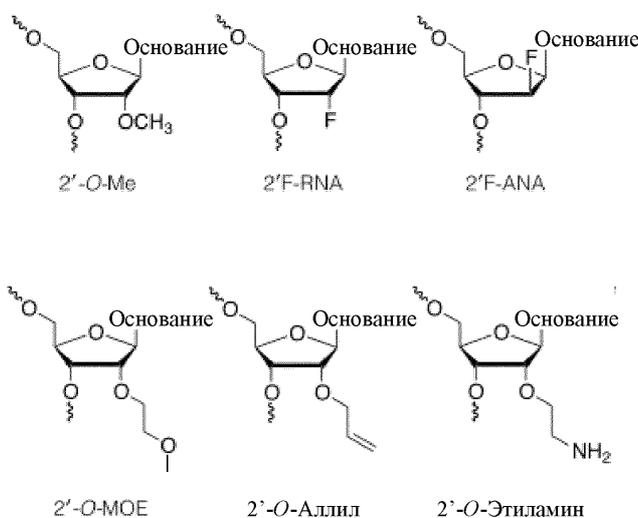
ASO по изобретению может содержать один или несколько нуклеозидов, которые имеют модифицированный сахарный фрагмент, т.е. модификацию сахарного фрагмента по сравнению с рибозным сахарным фрагментом, обнаруженным в ДНК и РНК. Были получены многочисленные нуклеозиды с модификацией рибозного сахарного фрагмента, в первую очередь с целью улучшения определенных свойств олигонуклеотидов, таких как аффинность и/или устойчивость к нуклеазам.

Такие модификации включают те, в которых модифицирована структура рибозного кольца, например, путем замены на гексозное кольцо (HNA) или бициклическое кольцо, которое обычно имеет бирадикальный мостик между атомами углерода C2' и C4' на рибозном кольце (LNA), или несвязанное рибозное кольцо, в котором обычно отсутствует связь между атомами углерода C2' и C3' (например, UNA). Другие модифицированные по сахару нуклеозиды включают, например, бициклогексозные нуклеиновые кислоты (WO 2011/017521) или трициклические нуклеиновые кислоты (WO 2013/154798). Модифицированные нуклеозиды также включают нуклеозиды, в которых сахарный фрагмент заменен несхарным фрагментом, например, в случае пептидных нуклеиновых кислот (PNA) или морфолино нуклеиновых кислот.

Сахарные модификации также включают модификации, сделанные путем изменения групп заместителей на рибозном кольце на группы, отличные от водорода, или группы 2'-ОН, встречающейся в природе в нуклеозидах РНК. Заместители могут быть, например, введены в положения 2', 3', 4' или 5'. Нуклеозиды с модифицированными сахарными фрагментами также включают 2'-модифицированные нуклеозиды, такие как 2'-замещенные нуклеозиды. Действительно, много внимания было уделено разработке 2'-замещенных нуклеозидов, и было обнаружено, что многочисленные 2'-замещенные нуклеозиды обладают полезными свойствами при включении в олигонуклеотиды, такими как повышенная устойчивость и повышенная аффинность нуклеозидов.

##### II.D.2.a. 2'-Модифицированные нуклеозиды.

Нуклеозид, модифицированный по 2'-положению сахара, представляет собой нуклеозид, который имеет заместитель, отличный от H или -ОН, в положении 2' (2'-замещенный нуклеозид) или содержит 2'-связанный бирадикал, и включает 2'-замещенные нуклеозиды и LNA (2'-4' бирадикальные мостиковые) нуклеозиды. Например, сахар, модифицированный 2'-положению, обеспечить повышенную аффинность связывания (например, повышающий аффинность нуклеозид, модифицированный по 2'-положению сахара) и/или повышенную устойчивость олигонуклеотиду к действию нуклеаз. Примерами 2'-замещенных модифицированных нуклеозидов являются 2'-О-алкил-РНК, 2'-О-метил-РНК, 2'-алкокси-РНК, 2'-О-метоксиэтил-РНК (МОЕ), 2'-амино-ДНК, 2'-фтор-РНК, 2'-фтор-ДНК, арабинонуклеиновые кислоты (ANA) и 2'-фтор-ANA нуклеозид. Дополнительные примеры см., например, в Freier & Altmann; Nucl. Acid Res., 1997, 25, 4429-4443; Uhlmann, Curr. Opinion in Drug Development, 2000, 3(2), 293-213; и Deleavey and Damha, Chemistry and Biology 2012, 19, 937. Ниже приведены иллюстрации некоторых 2'-замещенных модифицированных нуклеозидов.



##### II.D.2.b. Нуклеозиды закрытых нуклеиновых кислот (LNA).

Нуклеозиды LNA представляют собой нуклеозиды, модифицированные по 2'-положению сахара, которые содержат линкерную группу (называемую бирадикалом или мостиком) между C2' и C4' рибозного сахарного кольца нуклеозида (т.е. 2'-4' мостик), что ограничивает или блокирует конформацию рибозного кольца. Эти нуклеозиды также называются в литературе мостиковой нуклеиновой кислотой или

бициклической нуклеиновой кислотой (BNA). Блокирование конформации рибозы связано с повышенной аффинностью гибридизации (стабилизация дуплекса), когда LNA включается в олигонуклеотид для комплементарной молекулы РНК или ДНК. Это можно определить обычным способом, измеряя температуру плавления дуплекса олигонуклеотид/комплемент.

Без ограничения, иллюстративные LNA-нуклеозиды раскрыты в WO 99/014226, WO 00/66604, WO 98/039352, WO 2004/046160, WO 00/047599, WO 2007/134181, WO 2010/077578, WO 2010/036698, WO 2007/090071, WO 2009/006478, WO 2011/156202, WO 2008/154401, WO 2009/067647, WO 2008/150729, Morita et al., Bioorganic & Med. Chem. Lett. 12, 73-76, Seth et al., J. Org. Chem. 2010, Vol 75(5) pp. 1569-81, и Mitsuoka et al., Nucleic Acids Research 2009, 37(4), 1225-1238.

Мостик 2'-4' содержит 1-4 мостиковых атома и, в частности, имеет формулу -X-Y-, где

X представляет собой кислород, серу,  $-CR^aR^b-$ ,  $-C(R^a)=C(R^b)$ ,  $-C(=CR^aR^b)-$ ,  $-C(R^a)=N$ ,  $-Si(R^a)_2-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-NR^a-$ ;  $-O-NR^a-$ ,  $-NR^a-O-$ ,  $>C=J$ , Se;  $-cPr-$ ,  $-O-NR^a-$ ,  $NR^a-CR^aR^b-$ ,  $-N(R^a)-O-$  или  $-O-CR^aR^b-$ ;

Y представляет собой кислород, серу,  $-(CR^aR^b)_n-$ ,  $-CR^aR^b-O-CR^aR^b-$ ,  $-C(R^a)=C(R^b)$ ,  $-C(R^a)=N$ ,  $-Si(R^a)_2-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-NR^a-$  или  $>C=J$  Se;  $-cPr-$ ,  $-O-NR^a-$ ,  $-O-CR^aR^b-$  или  $NR^a-CR^aR^b-$ ; где n равно 1 или 2;

при условии, что -XY- не представляет собой  $-O-O-$ ,  $Si(R^a)_2-Si(R^a)_2-$ ,  $-SO_2-SO_2-$ ,  $-C(R^a)=C(R^b)-C(R^a)=C(R^b)$ ,  $-C(R^a)=N-C(R^a)=N-$ ,  $-C(R^a)=N-C(R^a)=C(R^b)$ ,  $-C(R^a)=C(R^b)-C(R^a)=N-$  или  $-Se-Se-$ ;

J представляет собой кислород, серу,  $CH_2$  или  $=N(R^a)$ ;

$R^a$  и  $R^b$  независимо выбраны из водорода, галогена, гидроксила, циано, тиогидроксила, необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного алкенила, необязательно замещенного алкинила, необязательно замещенного алкокси, алкоксиалкила, алкенилокси, карбоксила, алкоксикарбонила, алкилкарбонила, формила, арила, гетероцикла, амина, алкиламино, карбамоила, алкиламинокарбонила, аминоалкиламинокарбонила, алкиламиноалкиламинокарбонила, алкилкарбониламино, карбамидо, алканоилокси, сульфон алкилсульфилокси, нитро, азидо, тиолсульфидалкилсульфанила, арилоксикарбонила, арилокси, арилкарбонила, гетероарила, гетероарилоксикарбонила, гетероарилокси, гетероарилкарбонила,  $-OC(=X^a)R^c$ ,  $-OC(=X^a)NR^cR^d$  и  $-NR^cC(=X^a)NR^cR^d$ ; или два геминальных  $R^a$  и  $R^b$  вместе образуют необязательно замещенный метилен; при этом замещенный алкил, замещенный алкенил, замещенный алкинил, замещенный алкокси и замещенный метилен представляют собой алкил, алкенил, алкинил и метилен, замещенные 1-3 заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, алкоксиалкила, алкенилокси, карбоксила, алкоксикарбонила, алкилкарбонила, формила, гетероцикла, арила и гетероарила;

$X^a$  представляет собой кислород, серу или  $-NR^c$ ;

$R^c$ ,  $R^d$  и  $R^e$  независимо представляют собой водород или алкил; и n равно 1, 2 или 3.

В некоторых вариантах осуществления X представляет собой кислород, серу,  $-NR^a-$ ,  $-CR^aR^b-$  или  $-C(=CR^aR^b)-$ , в частности, кислород, серу,  $-NH-$ ,  $-CH_2-$  или  $-C(=CH_2)-$ , более конкретно, кислород.

В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой  $-CR^aR^b-$ ,  $-CR^aR^b-CR^aR^b-$  или  $-CR^aR^b-CR^aR^b-CR^aR^b-$ , в частности,  $-CH_2-CHCH_3-$ ,  $-CHCH_3-CH_2-$ ,  $CH_2-CH_2-$  или  $-CH_2-CH_2-CH_2-$ .

В некоторых вариантах осуществления  $R^a$  и  $R^b$  независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксила, алкила и алкоксиалкила, в частности, водорода, алкила и алкоксиалкила.

В некоторых вариантах осуществления  $R^a$  и  $R^b$  независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, такого как фтор, гидроксил, метил и  $-CH_2-O-CH_3$ , в частности, водорода, метила и  $-CH_2-O-CH_3$ .

В некоторых вариантах осуществления  $R^a$  представляет собой водород или алкил, в частности, водород или метил.

В некоторых вариантах осуществления  $R^b$  представляет собой водород или алкил, в частности, водород или метил. В некоторых вариантах осуществления один или оба из  $R^a$  и  $R^b$  представляют собой водород. В некоторых вариантах осуществления только один из  $R^a$  и  $R^b$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления один из  $R^a$  и  $R^b$  представляет собой метил, а другой представляет собой водород. В других вариантах осуществления  $R^a$  и  $R^b$ , оба одновременно, представляют собой метил.

В конкретном варианте осуществления изобретения -X-Y- представляет собой  $-O-CH_2-$ ,  $-S-CH_2-$ ,  $-S-CH(CH_3)-$ ,  $-NH-CH_2-$ ,  $-O-CH_2CH_2-$ ,  $-O-CH(CH_2-O-CH_3)-$ ,  $-O-CH(CH_2CH_3)-$ ,  $-O-CH(CH_3)-$ ,  $-O-CH_2-O-CH_2-$ ,  $-O-CH_2-O-CH_2-$ ,  $-CH_2-O-CH_2-$ ,  $-C(=CH_2)CH_2-$ ,  $-C(=CH_2)CH(CH_3)-$ ,  $-N(-O-CH_3)-$  или  $-N(CH_3)-$ .

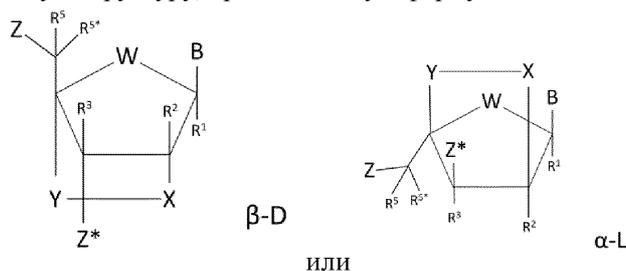
В некоторых вариантах осуществления -X-Y- представляет собой  $-O-CR^aR^b-$ , где  $R^a$  и  $R^b$  независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, алкила и алкоксиалкила, в частности, водорода, метила и  $-CH_2-O-CH_3$ .

В некоторых вариантах осуществления -X-Y- представляет собой  $-O-CH_2-$  или  $-O-CH(CH_3)-$ , в частности,  $-O-CH_2-$ .

Мостик 2'-4' может быть расположен либо ниже плоскости кольца рибозы (бета-D-конфигурация), либо над плоскостью кольца (альфа-L-конфигурация), как показано в формуле (A) и формуле (B), соответственно.

В некоторых вариантах осуществления модифицированный нуклеозид или нуклеозиды LNA ASO

по изобретению имеют общую структуру, представленную формулами II или III:



Формула II

Формула III

где W выбран из -O-, -S-, -N(R<sup>a</sup>)-, -C(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)-, в частности, -O-;

B представляет собой нуклеотидное основание или фрагмент модифицированного нуклеотидного основания;

Z представляет собой межнуклеозидную связь с соседним нуклеозидом или 5'-концевой группой;

Z\* представляет собой межнуклеозидную связь с соседним нуклеозидом или 3'-концевой группой;

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> и R<sup>5\*</sup> независимо выбраны из водорода, галогена, алкила, алкенила, алкинила, гидрокси, алкокси, алкоксиалкила, алкенилокси, карбоксила, алкоксикарбонила, алкилкарбонила, формила, азида, гетероцикла и арила; и

X, Y, R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> имеют значения, определенные в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления -X-Y-, R<sup>a</sup> представляет собой водород или алкил, в частности, водород или метил. В некоторых вариантах осуществления -X-Y-, R<sup>b</sup> представляет собой водород или алкил, в частности, водород или метил. В других вариантах осуществления -X-Y- один или оба из R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> представляют собой водород. В других вариантах осуществления -X-Y- только один из R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления -X-Y- один из R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> представляет собой метил, а другой представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления -X-Y-, R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup>, оба одновременно, представляют собой метил.

В некоторых вариантах осуществления -X-, R<sup>a</sup> представляет собой водород или алкил, в частности, водород или метил. В некоторых вариантах осуществления -X-, R<sup>b</sup> представляет собой водород или алкил, в частности, водород или метил. В других вариантах осуществления -X- один или оба из R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> представляют собой водород. В некоторых вариантах осуществления -X- только один из R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления -X- один из R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> представляет собой метил, а другой представляет собой водород. В других вариантах осуществления -X-, R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup>, оба одновременно, представляют собой метил.

В некоторых вариантах осуществления -Y-, R<sup>a</sup> представляет собой водород или алкил, в частности, водород или метил. В некоторых вариантах осуществления -Y-, R<sup>b</sup> представляет собой водород или алкил, в частности, водород или метил. В других вариантах осуществления -Y- один или оба из R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> представляют собой водород. В некоторых вариантах осуществления -Y- только один из R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> представляет собой водород. В других вариантах осуществления -Y- один из R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> представляет собой метил, а другой представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления -Y-, R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup>, оба одновременно, представляют собой метил.

В некоторых вариантах осуществления R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> и R<sup>5\*</sup> независимо выбраны из водорода и алкила, в частности, водорода и метила.

В некоторых вариантах осуществления R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> и R<sup>5\*</sup>, все одновременно, представляют собой водород.

В некоторых вариантах осуществления R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, все одновременно, представляют собой водород, один из R<sup>5</sup> и R<sup>5\*</sup> представляет собой водород, а другой представляет собой такой, как определено выше, в частности, алкил, более конкретно, метил.

В некоторых вариантах осуществления R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, все одновременно, представляют собой водород, один из R<sup>5</sup> и R<sup>5\*</sup> представляет собой водород, а другой представляет собой азид.

В некоторых вариантах осуществления -X-Y- представляет собой -O-CH<sub>2</sub>-, W представляет собой кислород, и R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> и R<sup>5\*</sup>, все одновременно, представляют собой водород. Такие нуклеозиды LNA описаны в WO 99/014226, WO 00/66604, WO 98/039352 и WO 2004/046160, все из которых включены в настоящее описание в качестве ссылки, и включают то, что, общеизвестно в данной области как бета-D-окси-LNA и альфа-L-окси-LNA нуклеозиды.

В некоторых вариантах осуществления -X-Y- представляет собой -S-CH<sub>2</sub>-, W представляет собой кислород, и R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> и R<sup>5\*</sup>, все одновременно, представляют собой водород. Такие нуклеозиды тио-LNA раскрыты в WO 99/014226 и WO 2004/046160, которые включены в настоящий документ в качестве ссылки.

В некоторых вариантах осуществления -X-Y- представляет собой -NH-CH<sub>2</sub>-, W представляет собой кислород, и R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> и R<sup>5\*</sup>, все одновременно, представляют собой водород. Такие аминокислоты-LNA нук-

леозиды раскрыты в WO 99/014226 и WO 2004/046160, которые включены в настоящий документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления -X-Y- представляет собой -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-или -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, W представляет собой кислород, и R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> и R<sup>5\*</sup>, все одновременно, представляют собой водород. Такие LNA-нуклеозиды раскрыты в WO 00/047599 и Morita et al., Bioorganic & Med.Chem. Lett. 12, 73-76, которые включены в настоящий документ в качестве ссылки, и включают то, что общеизвестно в данной области как 2'-O-4'C-этилен-мостиковые нуклеиновые кислоты (ENA).

В некоторых вариантах осуществления -XY- представляет собой -O-CH<sub>2</sub>-, W представляет собой кислород, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, все одновременно, представляют собой водород, один из R<sup>5</sup> и R<sup>5\*</sup> представляет собой водород, а другой представляет собой не водород, такой как алкил, например, метил. Такие 5'-замещенные LNA-нуклеозиды раскрыты в WO 2007/134181, которая включена в настоящий документ в качестве ссылки.

В некоторых вариантах осуществления -XY- представляет собой -O-CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>-, где один или оба из R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> представляют собой не водород, в частности, алкил, такой как метил, W представляет собой кислород, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, все одновременно, представляют собой водород, один из R<sup>5</sup> и R<sup>5\*</sup> представляет собой водород, а другой представляет собой не водород, в частности, алкил, например, метил. Такие бис-модифицированные LNA-нуклеозиды раскрыты в WO 2010/077578, которая включена в настоящий документ в качестве ссылки.

В некоторых вариантах осуществления -X-Y- представляет собой -O-CH(CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>)- ("2' O-methoxyethyl bicyclic nucleic acid", Seth et al., J. Org. Chem. 2010, Vol 75(5) pp. 1569-81).

В некоторых вариантах осуществления -X-Y- представляет собой -O-CHR<sup>a</sup>-, W представляет собой кислород, и R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> и R<sup>5\*</sup>, все одновременно, представляют собой водород. Такие 6'-замещенные LNA-нуклеозиды раскрыты в WO 2010/036698 и WO 2007/090071, которые включены в настоящий документ в качестве ссылки. В таких 6'-замещенных LNA-нуклеозидах R<sup>a</sup> представляет собой, в частности, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, такой как метил.

В некоторых вариантах осуществления -X-Y- представляет собой -O-CH(CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>)-, W представляет собой кислород, и R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> и R<sup>5\*</sup>, все одновременно, представляют собой водород. Такие LNA-нуклеозиды также известны в данной области как циклические MOE (сMOE) и раскрыты в WO 2007/090071.

В некоторых вариантах осуществления -X-Y- представляет собой -O-CH(CH<sub>3</sub>)-.

В некоторых вариантах осуществления -X-Y- представляет собой -O-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>- (Seth et al., J. Org. Chem 2010 op. cit).

В некоторых вариантах осуществления -X-Y- представляет собой -O-CH(CH<sub>3</sub>)-, W представляет собой кислород, и R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> и R<sup>5\*</sup>, все одновременно, представляют собой водород. Такие 6'-метил-LNA нуклеозиды также известны в данной области как нуклеозиды сЕТ, и могут представлять собой диастереоизомеры (S)-сЕТ или (R)-сЕТ, как описано в WO 2007/090071 (бета-D) и WO 2010/036698 (альфа-L), оба из которых включены в настоящий документ в качестве ссылки.

В некоторых вариантах осуществления -X-Y- представляет собой -O-CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>-, где ни R<sup>a</sup>, ни R<sup>b</sup> не представляет собой водород, W представляет собой кислород, и R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> и R<sup>5\*</sup>, все одновременно, представляют собой водород. В некоторых вариантах осуществления R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup>, оба одновременно, представляют собой алкил, в частности, оба одновременно представляют собой метил. Такие 6'-ди-замещенные LNA-нуклеозиды раскрыты в WO 2009/006478, которая включена в настоящий документ в качестве ссылки.

В некоторых вариантах осуществления -X-Y- представляет собой -S-CHR<sup>a</sup>-, W представляет собой кислород, и R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> и R<sup>5\*</sup>, все одновременно, представляют собой водород. Такие 6'-замещенные ТНО-LNA-нуклеозиды раскрыты в WO 2011/156202, которая включена в настоящий документ в качестве ссылки. В некоторых вариантах осуществления такой 6'-замещенной тио-LNA R<sup>a</sup> представляет собой алкил, в частности, метил.

В некоторых вариантах осуществления -X-Y- представляет собой -C(=CH<sub>2</sub>)C(R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)-, например, W представляет собой кислород, и R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> и R<sup>5\*</sup>, все одновременно, представляют собой водород. Такие винил-карбо-LNA-нуклеозиды раскрыты в WO 2008/154401 и WO 2009/067647, которые включены в настоящий документ в качестве ссылки.

В некоторых вариантах осуществления -X-Y- представляет собой -N(OR<sup>a</sup>)-CH<sub>2</sub>-, W представляет собой кислород, и R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> и R<sup>5\*</sup>, все одновременно, представляют собой водород. В некоторых вариантах осуществления R<sup>a</sup> представляет собой алкил, такой как метил. Такие LNA-нуклеозиды также известны как N-замещенные LNA и раскрыты в WO 2008/150729, которая включена в настоящий документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления -X-Y- представляет собой -O-NCH<sub>3</sub>- (Seth et al., J. Org. Chem 2010 op. cit).

В некоторых вариантах осуществления -XY- представляет собой ON(R<sup>a</sup>)- N(R<sup>a</sup>)-O-, NR<sup>a</sup>-CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>- CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>- или -NR<sup>a</sup>-CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>-, W представляет собой кислород, и R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> и R<sup>5\*</sup>, все одновременно, представляют собой водород. В некоторых вариантах осуществления R<sup>a</sup> представляет собой алкил, такой как

метил (Seth et al., J. Org. Chem 2010 op. cit.).

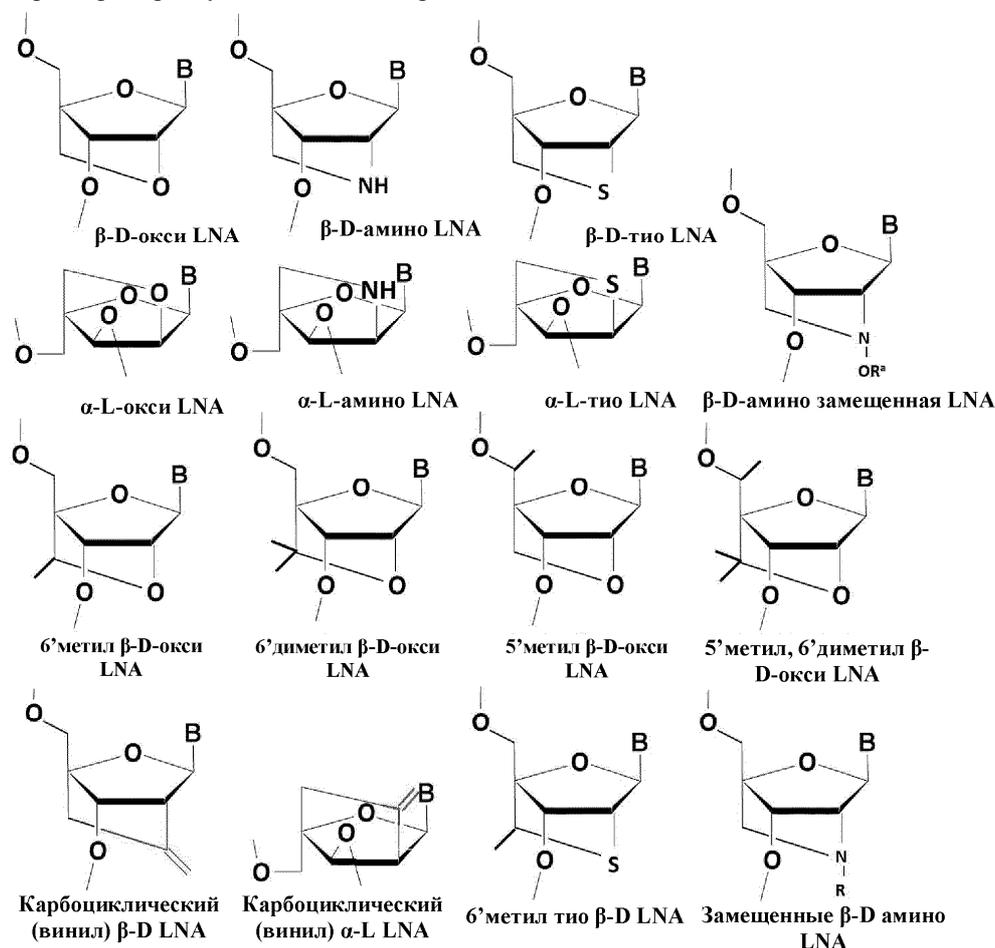
В некоторых вариантах осуществления  $R^5$  и  $R^{5*}$ , оба одновременно, представляют собой водород. В других вариантах осуществления один из  $R^5$  и  $R^{5*}$  представляет собой водород, а другой представляет собой алкил, такой как метил. В таких вариантах осуществления  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  могут представлять собой, в частности, водород, и  $-X-Y-$  может представлять собой, в частности,  $-O-CH_2-$  или  $-O-CHC(R^a)_3-$ , например,  $-O-CH(CH_3)-$ .

В некоторых вариантах осуществления  $-XY-$  представляет собой  $-CR^aR^b-O-CR^aR^b-$ , например,  $-CH_2-O-CH_2-$ ,  $W$  представляет собой кислород, и  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$  и  $R^{5*}$ , все одновременно, представляют собой водород. В таких вариантах осуществления  $R^a$  может представлять собой, в частности, алкил, такой как метил. Такие нуклеозиды LNA также известны как конформационно ограниченные нуклеотиды (CRN) и раскрыты в WO 2013/036868, которая включена в настоящий документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления  $-XY-$  представляет собой  $-O-CR^aR^b-O-CR^aR^b-$ , например,  $-O-CH_2-O-CH_2-$ ,  $W$  представляет собой кислород, и  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$  и  $R^{5*}$ , все одновременно, представляют собой водород. В некоторых вариантах осуществления  $R^a$  может представлять собой, в частности, алкил, такой как метил. Такие LNA-нуклеозиды также известны как нуклеотиды СОС и раскрыты в работе Mitsuoka et al., Nucleic Acids Research 2009, 37(4), 1225-1238, которая включена в настоящий документ в качестве ссылки.

Будет признано, что, если не указано иное, LNA-нуклеозиды могут находиться в стереоизоформе бета-D или альфа-L.

Некоторые примеры нуклеозидов LNA представлены на схеме 1.



Как проиллюстрировано в другом месте, в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения LNA-нуклеозиды в олигонуклеотидах представляют собой бета-D-окси-LNA-нуклеозиды. П.Е. Опосредованная нуклеазой деградация

Опосредованная нуклеазой деградация относится к олигонуклеотиду, способному опосредовать деградацию комплементарной нуклеотидной последовательности при образовании дуплекса с такой последовательностью.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид может функционировать через опосредованную нуклеазой деградацию нуклеиновой кислоты-мишени, при этом олигонуклеотиды по изобретению способны рекрутировать нуклеазу, в частности, и эндонуклеазу, предпочтительно эндорибонуклеазу (РНКазу), такую как РНКазу Н. Примеры олигонуклеотидных конструкций, которые действуют с помо-

стью механизмов, опосредованных нуклеазами, представляют собой олигонуклеотиды, которые обычно содержат область, состоящую по меньшей мере из 5 или 6 нуклеозидов ДНК и фланкированную с одной или обеих сторон повышающими аффинность нуклеозидами, например, гэтмерами, хедмерами и тейлмерами.

#### II.F. Активность и рекрутинг РНКазы Н.

Активность антисмыслового олигонуклеотида в отношении РНКазы Н относится к его способности рекрутировать РНКазу Н, когда он находится в дуплексе с молекулой комплементарной РНК, и вызывать деградацию молекулы комплементарной РНК. В WO 01/23613 предлагаются способы определения активности РНКазы Н *in vitro*, которые могут быть использованы для определения способности рекрутировать РНКазу Н. Как правило, считается, что олигонуклеотид способен рекрутировать РНКазу Н, если, при условии обеспечения комплементарной последовательностью нуклеиновой кислоты-мишени, он имеет начальную скорость, измеренную в пмоль/л/мин, составляющую по меньшей мере 5%, такую как по меньшей мере 10% или более 20% от начальной скорости, измеренной при использовании олигонуклеотида, имеющего ту же последовательность оснований, что и тестируемый модифицированный олигонуклеотид, но содержащего только ДНК-мономеры, при этом все мономеры в олигонуклеотиде соединены фосфоротиоатными связями, и с использованием методики, описанной в примерах 91-95 WO 01/23613.

В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид считается по существу неспособным рекрутировать РНКазу Н, если, при условии обеспечения комплементарной нуклеиновой кислотой-мишенью, начальная скорость РНКазы Н, измеренная в пмоль/л/мин, составляет менее 20%, такую как менее 10%, такую как менее 5% от начальной скорости, определенной при использовании олигонуклеотида, имеющего ту же последовательность оснований, что и тестируемый олигонуклеотид, но содержащего только мономеры ДНК, без 2' замен, при этом все мономеры в олигонуклеотиде соединены фосфоротиоатными связями, и с использованием методики, описанной в примерах 91-95 WO01/23613.

#### II.G. Дизайн ASO.

ASO по настоящему описанию может содержать нуклеотидную последовательность, которая содержит как нуклеозиды, так и аналоги нуклеозидов, и может быть в форме гэтмера (garmer), блокмера (blockmer), миксмера (mixmer), хедмера (headmer), тейлмера (tailmer) или тоталмера (totalmer). Примеры конфигураций гэтмера, блокмера, миксмера, хедмера или тоталмера, которые могут быть использованы с ASO по настоящему изобретению, описаны в публикации патентной заявки США 2012/0322851.

Используемый в настоящем документе термин "гэтмер" относится к антисмысловому олигонуклеотиду, который содержит область олигонуклеотидов, рекрутирующих РНКазу Н (гэт), которая фланкирована 5' и 3' одним или несколькими повышающими аффинность модифицированными нуклеозидами (фланги). Термины "хедмеры" и "тейлмеры" представляют собой олигонуклеотиды, способные рекрутировать РНКазу Н там, где отсутствует один из флангов, т.е. только один из концов олигонуклеотида содержит повышающие аффинность модифицированные нуклеозиды. Для хедмеров отсутствует 3'-фланг (т.е. 5'-фланг содержит повышающие аффинность модифицированные нуклеозиды), и для тейлмеров отсутствует 5'-фланг (т.е. 3'-фланг содержит повышающие аффинность модифицированные нуклеозиды). Термин "гэтмер LNA" означает олигонуклеотид гэтмер, в котором по меньшей мере один из повышающих аффинность модифицированных нуклеозидов представляет собой нуклеозид LNA. Термин "гэтмер со смешанными крыльями" относится к LNA-гэтмеру, в котором фланкирующие области содержат по меньшей мере один LNA-нуклеозид и по меньшей мере один нуклеозид ДНК или не-LNA модифицированный нуклеозид, такой как по меньшей мере один 2'-замещенный модифицированный нуклеозид, такой как, например, 2'-О-алкил-РНК, 2'-О-метил-РНК, 2'-алкокси-РНК, 2'-О-метоксиэтил-РНК (МОЕ), 2'-амино-ДНК, 2'-фтор-РНК, 2'-фтор-ДНК, арабинуклеиновая кислота (ANA) и 2'-фтор-ANA нуклеозид(ы).

Другие "химерные" ASO, называемые "миксмеры", представляют собой чередующиеся сочетания: (i) ДНК-мономеров или мономеров аналогов нуклеозидов, которые распознаются и расщепляются РНКазой, и (ii) мономеров аналогов нуклеозидов, не рекрутирующих РНКазу.

"Тоталмер" представляет собой одноцепочечный ASO, который содержит только не встречающиеся в природе нуклеотиды или аналоги нуклеотидов.

В некоторых вариантах осуществления, помимо повышения аффинности ASO к целевой области, некоторые аналоги нуклеозидов также опосредуют связывание РНКазы и расщепление (например, РНКазы Н). Поскольку мономеры  $\alpha$ -L-LNA в некоторой степени рекрутируют активность РНКазы Н, в некоторых вариантах осуществления гэт-области ASO (например, обозначаемая в данном документе областью В), включающие мономеры  $\alpha$ -L-LNA, состоят из меньшего количества мономеров, распознаваемых и расщепляемых РНКазой Н, за счет чего конструкции миксмеров придается большая подвижность.

#### II.G.1. Дизайн гэтмера.

В некоторых вариантах осуществления ASO по настоящему изобретению представляет собой гэтмер и содержит участок из смежных нуклеотидов (например, одну или несколько ДНК), способных рекрутировать РНКазу, например, РНКазу Н, обозначаемый в настоящем документе как область В (В), причем область В фланкирована на 5'- и 3'-концах участками аналогов нуклеозидов, расположенными в направлении 5' и 3' относительно ряда смежных нуклеотидов области В - данные области обозначаются

областями А (А) и С (С), соответственно. В некоторых вариантах осуществления аналоги нуклеозидов представляют собой модифицированные по сахару нуклеозиды (например, модифицированные по сахару нуклеозиды с высокой аффинностью). В некоторых вариантах осуществления модифицированные по сахару нуклеозиды областей А и С повышают аффинность ASO к нуклеиновой кислоте-мишени (т.е., повышающие аффинность нуклеозиды, модифицированные по 2'-положению сахара). В некоторых вариантах осуществления нуклеозиды, модифицированные по сахару, представляют собой нуклеозиды, модифицированные по 2'-положению сахара, такие как высокоаффинные 2'-модификации сахара, такие как LNA или 2'-МОЕ.

В гэммере 5' и 3' большинство нуклеозидов области В представляют собой нуклеозиды ДНК и расположены рядом с аналогами нуклеозидов (например, высокоаффинными модифицированными по сахару нуклеозидами) областей А и С, соответственно. В некоторых вариантах осуществления области А и С могут быть дополнительно определены по наличию аналогов нуклеозидов на конце, наиболее удаленном от области В (т.е. на 5'-конце области А и на 3'-конце области С).

В некоторых вариантах осуществления ASO по настоящему изобретению содержат нуклеотидную последовательность формулы (от 5' до 3') А-В-С, где: (А) (5' область или последовательность первого крыла) содержит по меньшей мере один аналог нуклеозида (например, 3-5 звеньев LNA); (В) содержит по меньшей мере четыре последовательных нуклеозида (например, 4-24 звеньев ДНК), которые способны рекрутировать РНКазу (при образовании дуплекса с молекулой комплементарной РНК, например, пре-мРНК или целевой мРНК); и (С) (3'-область или вторая последовательность крыла) содержит по меньшей мере один аналог нуклеозида (например, 3-5 звеньев LNA).

В некоторых вариантах осуществления область А содержит 3-5 аналогов нуклеотидов, таких как LNA, область В состоит из 6-24 (например, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или 14) звеньев ДНК, и область С состоит из 3 или 4 аналогов нуклеотидов, таких как LNA. Такие конструкции включают (А-В-С) 3-14-3, 3-11-3, 3-12-3, 3-13-3, 4-9-4, 4-10-4, 4-11-4, 4-12-4 и 5-10-5. В некоторых вариантах осуществления ASO имеет конструкцию  $LLLD_nLLL$ ,  $LLLLD_nLLLL$  или  $LLLLLD_nLLLLL$ , где L представляет собой аналог нуклеозида, D представляет собой ДНК, и n может быть любым целым числом от 4 до 24. В некоторых вариантах осуществления n может быть любым целым числом от 6 до 14. В некоторых вариантах осуществления n может быть любым целым числом от 8 до 12.

Дополнительные конструкции гэммера описаны в публикациях WO 2004/046160, WO 2007/146511 и WO 2008/113832, каждая из которых полностью включена в настоящее описание посредством ссылки.

#### II.H. Межнуклеотидные связи.

Мономеры описанных в настоящем документе ASO связаны друг с другом при помощи связующих групп. Соответственно, каждый мономер связан с соседним 3' мономером при помощи связующей группы.

Для специалиста в данной области техники очевидно, что в контексте настоящего изобретения мономер, находящийся на 5' конце ASO, не имеет связующей группы на 5' конце, хотя при этом он может содержать или не содержать 5' концевую группу.

Термины "связующая группа" или "межнуклеотидная связь" обозначают группу, способную ковалентно связывать два нуклеозида. Конкретные и предпочтительные примеры включают фосфатные группы и фосфоротиоатные группы.

Нуклеозиды ASO по настоящему изобретению или их последовательность смежных нуклеозидов связаны друг с другом при помощи связующей группы. Соответственно, каждый нуклеозид связан с соседним 3' нуклеозидом при помощи связующей группы.

В некоторых вариантах осуществления межнуклеотидную связь модифицируют из ее обычной фосфодиэфирной связи на более устойчивую к действию нуклеаз, такую как фосфоротиоатная, которая расщепляется РНКазой H, что дает возможность подавлять экспрессию генов-мишеней при помощи антисмысловой технологии. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% межнуклеотидных связей являются модифицированными.

#### II.I. Конъюгаты.

Термин конъюгат, используемый в настоящем документе, относится к ASO, который ковалентно связан с нуклеотидным фрагментом (фрагментом конъюгата или областью С, или третьей областью).

Конъюгация ASO по изобретению с одним или несколькими нуклеотидными фрагментами может улучшить фармакологию ASO, например, влияя на активность, клеточное распределение, клеточное поглощение или стабильность ASO. В некоторых вариантах осуществления нуклеотидные фрагменты модифицируют или усиливают фармакокинетические свойства ASO путем улучшения клеточного распределения, биодоступности, метаболизма, выведения, проницаемости и/или клеточного поглощения ASO. В некоторых вариантах осуществления нуклеотидные фрагменты могут нацеливать ASO на конкретный орган, ткань или тип клеток и тем самым повышать эффективность ASO в этом органе, ткани или типе клеток. В других вариантах осуществления нуклеотидные фрагменты снижают активность

ASO в типах клеток, тканях или органах, не являющихся мишенями, например, нецелевую активность или активность в нецелевых типах клеток, тканях или органах. WO 93/07883 и WO 2013/033230 обеспечивают подходящие фрагменты конъюгата. Другими подходящими фрагментами конъюгата являются те, которые способны связываться с рецептором асиалогликопротеина (ASGPr). В частности, трехвалентные части конъюгата N-ацетилгалактозамина подходят для связывания с ASGPr, см., например, WO 2014/076196, WO 2014/207232 и WO 2014/179620, каждый из которых включен в настоящее описание в качестве ссылки.

В некоторых вариантах осуществления нуклеотидный фрагмент (конъюгированный фрагмент) выбран из группы, состоящей из углеводов, лигандов рецепторов клеточной поверхности, лекарственных веществ, гормонов, липофильных веществ, полимеров, белков, пептидов, токсинов (например, бактериальных токсинов), витаминов, вирусных белков (например, капсидов) и их комбинаций.

### II.J. Активированные ASO.

Используемый в настоящем документе термин "активированный ASO" относится к ASO, который ковалентно связан (т.е. функционализирован) по меньшей мере с одним функциональным фрагментом, который обеспечивает возможность ковалентного связывания ASO с одним или несколькими конъюгированными фрагментами, т.е. фрагментами, которые сами по себе не являются нуклеиновыми кислотами или мономерами, с образованием описанных в настоящем документе конъюгатов. Обычно функциональный фрагмент будет содержать химическую группу, которая способна ковалентно связываться с ASO, например, через 3'-гидроксильную группу или экзоциклическую группу NH<sub>2</sub> основания аденина, спейсер, который может быть гидрофильным, и концевую группу, которая способна связываться с конъюгированным фрагментом (например, амино, сульфгидрильной или гидроксильной группой). В некоторых вариантах осуществления эта концевая группа не защищена, например, представляет собой группу NH<sub>2</sub>. В других вариантах осуществления концевая группа защищена, например, любой подходящей защитной группой, такой как группы, описанные в "Protective Groups in Organic Synthesis" by Theodora W Greene and Peter G.M. Wuts, 3rd edition (John Wiley & Sons, 1999), который включен в настоящий документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления ASO по настоящему описанию функционализированы на 5'-конце, чтобы сделать возможным ковалентное присоединение конъюгированного фрагмента к 5'-концу ASO. В других вариантах осуществления ASO по изобретению могут быть функционализированы на 3'-конце. В других вариантах осуществления ASO по настоящему изобретению могут быть функционализированы вдоль основной цепи или на фрагменте гетероциклического основания. В еще других вариантах осуществления ASO по изобретению могут быть функционализированы более чем в одном положении, независимо выбранном из 5' конца, 3' конца, основной цепи и основания.

В некоторых вариантах осуществления активированные ASO по настоящему изобретению синтезируют путем включения во время синтеза одного или нескольких мономеров, которые ковалентно присоединены к функциональному фрагменту. В других вариантах осуществления активированные ASO по настоящему изобретению синтезируются с мономерами, которые не были функционализированы, и ASO функционализирован после завершения синтеза.

### III. Фармацевтические композиции и пути введения.

ASO по настоящему изобретению можно применять в фармацевтических составах и композициях. В некоторых вариантах осуществления такие композиции содержат фармацевтически приемлемый разбавитель, носитель, соль или адъювант. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль включает натриевую соль, калиевую соль или аммониевую соль.

ASO по изобретению может быть включен в единичный состав, например, в фармацевтически приемлемом носителе или разбавителе, в количестве, достаточном для доставки пациенту терапевтически эффективного количества, не вызывая серьезных побочных эффектов у пациента, получающего лечение. Однако при некоторых формах терапии серьезные побочные эффекты могут быть приемлемыми с точки зрения обеспечения положительного результата терапевтического лечения.

Составленное лекарственное средство может содержать фармацевтически приемлемые связывающие агенты и адъюванты. Капсулы, таблетки или пилюли могут содержать, например, следующие соединения: микрокристаллическую целлюлозу, камедь или желатин в качестве связующих; крахмал или лактозу в качестве вспомогательных веществ; стеараты в качестве смазывающих веществ; различные подсластители или ароматизаторы. Для капсул единица дозирования может содержать жидкий носитель, например жирные масла. Аналогичным образом, покрытия из сахара или энтеросолубильных агентов могут быть частью единицы дозирования. Составы ASO также могут представлять собой эмульсии активных фармацевтических ингредиентов и липида, образующими мицеллярную эмульсию.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно вводить несколькими способами в зависимости от того, желательно ли местное или системное лечение, и от области, подлежащей лечению. Введение может представлять собой: (a) пероральное; (b) пульмональное, например, путем ингаляции или вдывания порошков или аэрозолей, в том числе с помощью небулайзера; интратрахеальное, интраназальное, (c) местное, включая эпидермальное, трансдермальное, офтальмологическое и на слизистые оболочки, включая вагинальную и ректальную доставку; или (d) парентеральное, включая внутри-

венную, внутриаертериальную, подкожную, внутриврюшинную или внутримышечную инъекцию или инфузию; или внутриверепное, например, интратекальное, внутриверепробендрикулярное или внутриверепудочковое введение. В некоторых вариантах осуществления ASO вводят внутривенно, внутриврюшинно, перорально, местно или в виде болюсной инъекции, или вводят непосредственно в орган-мишень. В некоторых вариантах осуществления ASO вводят внутриверепдно или внутриверепудочно в виде болюсной инъекции. В некоторых вариантах осуществления ASO вводят подкожно. В некоторых вариантах осуществления ASO вводят перорально.

Фармацевтические композиции и составы для местного введения могут включать трансдермальные пластыри, мази, лосьоны, кремы, гели, капли, спреи, суппозитории, жидкости и порошки. Обычные фармацевтические носители, водные, порошковые или масляные основы, загустители и т.п. могут быть необходимыми или желательными. Примеры составов для местного применения включают те, в которых ASO по настоящему изобретению находятся в смеси с агентом для местной доставки, таким как липиды, липосомы, жирные кислоты, сложные эфиры жирных кислот, стероиды, хелатирующие агенты и поверхностно-активные вещества. Композиции и составы для перорального введения включают, но без ограничения, порошки или гранулы, микрочастицы, наночастицы, суспензии или растворы в воде или неводной среде, капсулы, гелевые капсулы, саше, таблетки или минитаблетки. Композиции и составы для парентерального, интратекального, интраверепробендрикулярного или внутриверепудочкового введения могут включать стерильные водные растворы, которые также могут содержать буферы, разбавители и другие подходящие добавки, такие как, помимо прочего, усилители проникновения, соединения-носители и другие фармацевтически приемлемые носители или вспомогательные вещества.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению включают, но без ограничения, растворы, эмульсии и составы, содержащие липосомы. Эти композиции могут быть получены из множества компонентов, которые включают, но без ограничения, предварительно сформированные жидкости, самоэмульгирующиеся твердые вещества и самоэмульгирующиеся полутвердые вещества. Доставка лекарственного средства в ткань-мишень может быть усилена путем опосредованной носителем доставки, включая, но без ограничения, катионные липосомы, циклодекстрины, производные порфирина, дендримеры с разветвленной цепью, полимеры полиэтиленimina, наночастицы и микросферы (Dass C.R. *J Pharm Pharmacol* 2002; 54(1):3-27).

Фармацевтические составы по настоящему изобретению, которые могут быть удобно представлены в стандартной лекарственной форме, могут быть приготовлены в соответствии с обычными методами, хорошо известными в фармацевтической промышленности. Такие методы включают стадию объединения активных ингредиентов с фармацевтическим носителем(ями) или наполнителем(ями). Как правило, составы готовят путем однородного и непосредственного объединения активных ингредиентов с жидкими носителями или тонко измельченными твердыми носителями, или с обоими, а затем, если необходимо, придания продукту формы.

Для парентерального, подкожного, внутриверепного или местного введения состав может включать стерильный разбавитель, буферы, регуляторы тоничности и антибактериальные средства. Активные ASO могут быть приготовлены с носителями, которые защищают от деградации или немедленного выведения из организма, включая имплантаты или микрокапсулы со свойствами контролируемого высвобождения. Для внутривенного введения носителями могут быть физиологический раствор или фосфатно-буферный солевой раствор. Международная публикация WO 2007/031091 (A2), опубликованная 22 марта 2007 г., дополнительно обеспечивает подходящий фармацевтически приемлемый разбавитель, носитель и адьюванты, которые включены в настоящее описание посредством ссылки.

#### IV. Диагностика.

Данное раскрытие дополнительно обеспечивает способ диагностики, полезный для диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, например, сердечной недостаточности. Неограничивающие примеры сердечно-сосудистых заболеваний, которые могут быть диагностированы с помощью настоящих ASO, включают, но без ограничения, ишемическую болезнь сердца, инсульт, сердечную недостаточность, гипертоническую болезнь сердца, ревматическую болезнь сердца, кардиомиопатию, сердечную аритмию, врожденные пороки сердца, порок клапана сердца, кардит, аневризмы аорты, заболевание периферических артерий, тромбозмболические заболевания и венозный тромбоз. В некоторых вариантах осуществления сердечная недостаточность включает левостороннюю сердечную недостаточность, правостороннюю сердечную недостаточность, застойную сердечную недостаточность, сердечную недостаточность со сниженной фракцией выброса (HFtEF), сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса (HFpEF), сердечную недостаточность со средней фракцией выброса (HFmrEF), гипертрофическую кардиомиопатию (HCM), гипертензивную кардиопатию (HHD) или гипертензивную гипертрофическую кардиомиопатию.

ASO по настоящему изобретению можно применять для измерения экспрессии транскрипта CAMK2D в ткани или жидкости организма, полученной от человека, и сравнения измеренного уровня экспрессии со стандартным уровнем экспрессии транскрипта CAMK2D в нормальной ткани или жидкости организма, в результате чего увеличение уровня экспрессии по сравнению со стандартом указывает на нарушение, которое можно лечить с помощью ASO по изобретению.

ASO по настоящему изобретению можно применять для анализа уровней транскрипта CAMK2D в биологическом образце с использованием любых способов, известных специалистам в данной области (Touboul et al., *Anticancer Res.* (2002) 22 (6A): 3349-56; Verjout et al., *Mutat. Res.* (2000) 640: 127-38); Stowe et al., *J. Virol. Methods* (1998) 75 (1): 93-91).

Термин "биологический образец" относится к любому биологическому образцу, полученному от индивидуума, линии клеток, культуры ткани или другого источника клеток, потенциально экспрессирующих транскрипт CAMK2D. Способы получения такого биологического образца от млекопитающих хорошо известны в данной области.

#### V. Наборы, содержащие ASO.

Данное изобретение дополнительно обеспечивает наборы, которые содержат ASO по изобретению, описанный в настоящем документе, и который можно применять для осуществления описанных в настоящем документе способов. В некоторых вариантах осуществления набор содержит по меньшей мере один ASO в одном или нескольких контейнерах. В некоторых вариантах осуществления наборы содержат все компоненты, необходимые и/или достаточные для выполнения анализа на обнаружение, включая все контроли, инструкции по выполнению анализов и любое необходимое программное обеспечение для анализа и представления результатов. Специалист в данной области легко поймет, что раскрытый ASO может быть легко включен в один из установленных форматов наборов, которые хорошо известны в данной области.

#### VI. Способы применения.

ASO по настоящему изобретению можно применять в качестве исследовательских реагентов, например, для диагностики, лечения и профилактики.

В исследованиях такие ASO могут быть использованы для специфического ингибирования синтеза белка CAMK2D (обычно путем дегградации или ингибирования мРНК и тем самым предотвращения образования белка) в клетках и экспериментальных животных, тем самым облегчая функциональный анализ мишени или оценку ее полезности в качестве мишени для терапевтического вмешательства. Кроме того, обеспечены способы подавления экспрессии мРНК CAMK2D и/или белка CAMK2D в клетках или тканях, включающие приведение в контакт клеток или тканей *in vitro* или *in vivo* с эффективным количеством одного или нескольких ASO, конъюгатов или композиций по изобретению.

В диагностике ASO можно применять для обнаружения и количественного определения экспрессии транскрипта CAMK2D в клетках и тканях с помощью нозерн-блоттинга, гибридизации *in-situ* или аналогичных методов.

Что касается терапевтических средств, то животное или человека с подозрением на заболевание или нарушение, которое можно лечить путем модуляции экспрессии транскрипта CAMK2D и/или белка CAMK2D, лечат путем введения ASO в соответствии с настоящим изобретением. Кроме того, обеспечены способы лечения млекопитающего, такие как лечение человека, у которого подозревается наличие или предрасположенность к заболеванию или состоянию, ассоциированному с повышенной экспрессией транскрипта CAMK2D и/или белка CAMK2D, путем введения терапевтически или профилактически эффективного количества одного или нескольких ASO или композиций по изобретению. ASO, конъюгат или фармацевтическую композицию в соответствии с изобретением обычно вводят в эффективном количестве. В некоторых вариантах осуществления ASO или конъюгат по изобретению применяют в терапии.

Изобретение дополнительно обеспечивает ASO в соответствии с изобретением для применения в лечении одного или нескольких сердечно-сосудистых заболеваний, упомянутых в настоящем документе, таких как заболевание, выбранное из болезни коронарной артерии, инсульта, сердечной недостаточности, гипертензивной кардиопатии, ревматической болезни сердца, кардиомиопатии, сердечной аритмии, врожденного порока сердца, кардита, аневризмы аорты, заболевания периферических артерий, тромбоэмболического заболевания и венозного тромбоза.

В некоторых вариантах осуществления заболевание, нарушение или состояние связано со сверхэкспрессией транскрипта гена CAMK2D и/или белка CAMK2D.

Раскрытие также обеспечивает способы ингибирования (например, путем снижения) экспрессии транскрипта гена CAMK2D и/или белка CAMK2D в клетке или ткани, при этом способ включает приведение в контакт клетки или ткани *in vitro* или *in vivo* с эффективным количеством одного или нескольких ASO, конъюгатов или их фармацевтических композиций по изобретению для подавления экспрессии транскрипта гена CAMK2D, тем самым снижая уровень белка CAMK2D.

Изобретение также обеспечивает применение ASO или конъюгата по изобретению, как описано, для изготовления лекарственного средства для лечения нарушения, упомянутого в настоящем документе, или для способа лечения нарушения, упомянутого в настоящем документе.

Раскрытие дополнительно обеспечивает способ ингибирования или снижения уровня белка CAMK2D в клетке, которая экспрессирует CAMK2D, включающий введение ASO или конъюгата в соответствии с изобретением в клетку, чтобы таким образом оказать влияние на ингибирование или снижение уровня белка CAMK2D в клетке.

Изобретение включает способ уменьшения, ослабления, предупреждения или лечения повышенной возбудимости двигательных нейронов (например, таких, которые обнаруживаются в кардиомиоцитах) у

субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение ASO или конъюгата в соответствии с изобретением.

Изобретение также обеспечивает способ лечения нарушения, упомянутого в настоящем документе, при этом способ включает введение ASO или конъюгата в соответствии с изобретением, как описано в настоящем документе, и/или фармацевтической композиции в соответствии с изобретением пациенту, нуждающемуся в этом.

ASO и другие композиции в соответствии с изобретением можно применять для лечения состояний, связанных со сверхэкспрессией белка CAMK2D.

В целом, заявленный один аспект изобретения направлен на способ лечения млекопитающего, страдающего или восприимчивого к состояниям, связанным с аномальными уровнями CAMK2D, включающий введение млекопитающему терапевтически эффективного количества ASO, нацеленного на транскрипт CAMK2D, который содержит одно или нескольких звеньев LNA. ASO, конъюгат или фармацевтическую композицию в соответствии с изобретением обычно вводят в эффективном количестве.

Интересный аспект изобретения направлен на применение ASO (соединения), как определено в настоящем документе, или конъюгата, как определено в настоящем документе, для изготовления лекарственного средства для лечения заболевания, нарушения или состояния, упомянутого в настоящем документе.

Способы по изобретению можно применять для лечения или профилактики заболеваний, вызванных аномальными уровнями белка CAMK2D. В некоторых вариантах осуществления заболевания, вызванные аномальными уровнями белка CAMK2D, представляют собой сердечно-сосудистые заболевания. В некоторых вариантах осуществления сердечно-сосудистые заболевания могут включать ишемическую болезнь сердца, инсульт, сердечную недостаточность, гипертоническую болезнь сердца, ревматическую болезнь сердца, кардиомиопатию, сердечную аритмию, врожденные пороки сердца, порок клапана сердца, кардит, аневризмы аорты, заболевание периферических артерий, тромбоэмболические заболевания и венозный тромбоз.

В некоторых вариантах осуществления сердечно-сосудистое заболевание представляет собой сердечную недостаточность, которая включает левостороннюю сердечную недостаточность, правостороннюю сердечную недостаточность, застойную сердечную недостаточность, сердечную недостаточность со сниженной фракцией выброса (HFrEF), сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса (HFpEF), сердечная недостаточность со средней фракцией выброса (HFmrEF), гипертрофическую кардиомиопатию (HCM), гипертоническую болезнь сердца (HND) или гипертрофическую гиперчувствительную кардиомиопатию.

Иными словами, в некоторых вариантах осуществления изобретение дополнительно относится к способу лечения аномальных уровней белка CAMK2D, при этом способ включает введение ASO по изобретению или конъюгат по изобретению, или фармацевтическую композицию по изобретению пациенту, нуждающемуся в этом.

Изобретение также относится к ASO, композиции или конъюгату, как определено в настоящем документе, для применения в качестве лекарственного средства.

Изобретение дополнительно относится к применению соединения, композиции или конъюгата, как определено в настоящем документе, для изготовления лекарственного средства для лечения аномальных уровней белка CAMK2D или экспрессии мутантных форм белка CAMK2D (таких как аллельные варианты, при этом аллельные варианты связаны с одним из заболеваний, упомянутых в настоящем документе).

Пациент, который нуждается в лечении, представляет собой пациента, имеющего или вероятно имеющего заболевание или нарушение.

Для осуществления на практике настоящего изобретения можно применять, если не указано иное, обычные методы клеточной биологии, культивирования клеток, молекулярной биологии, трансгенной биологии, микробиологии, рекомбинантной ДНК и иммунологии, которые находятся в пределах компетенции специалистов в данной области. Такие методы полностью описаны в литературе; см., например, Sambrook et al., ed. (1989) *Molecular Cloning A Laboratory Manual* (2nd ed.; Cold Spring Harbor Laboratory Press); Sambrook et al., ed. (1992) *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, (Cold Springs Harbor Laboratory, NY); D. N. Glover ed., (1985) *DNA Cloning*, Volumes I and II; Gait, ed. (1984) *Oligonucleotide Synthesis*; Mullis et al. U.S. Pat. No. 4,683,195; Hames and Higgins, eds. (1984) *Nucleic Acid Hybridization*; Hames and Higgins, eds. (1984) *Transcription And Translation*; Freshney (1987) *Culture Of Animal Cells* (Alan R. Liss, Inc.); *Immobilized Cells And Enzymes* (IRL Press) (1986); Perbal (1984) *A Practical Guide To Molecular Cloning*; the treatise, *Methods In Enzymology* (Academic Press, Inc., N.Y.); Miller and Calos eds. (1987) *Gene Transfer Vectors For Mammalian Cells*, (Cold Spring Harbor Laboratory); Wu et al., eds., *Methods In Enzymology*, Vols. 154 and 155; Mayer and Walker, eds. (1987) *Immunochemical Methods In Cell And Molecular Biology* (Academic Press, London); Weir and Blackwell, eds., (1986) *Handbook Of Experimental Immunology*, Volumes I-IV; *Manipulating the Mouse Embryo*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., (1986); Crooke, *Antisense drug Technology: Principles, Strategies and Applications*, 2<sup>nd</sup> Ed. CRC Press (2007) и в Ausubel et al. (1989) *Current Protocols in Molecular Biology* (John Wiley and Sons, Baltimore, Md.).

Все ссылки, процитированные выше, а также все ссылки, цитированные в настоящем документе,

полностью включены в настоящий документ посредством ссылки.

Следующие ниже примеры предлагаются для иллюстрации, а не для ограничения.

### Примеры

#### Пример 1. Конструкция ASO.

Антисмысловые олигонуклеотиды, описанные в настоящем документе, разработаны для нацеливания на различные области в пре-мРНК SAMK2D (SEQ ID NO: 1). SEQ ID NO: 1 показывает геномную последовательность SAMK2D, которая соответствует обратному комплементу остатков от 113451032 до 113761927 в GenBank под номером доступа NC\_000004.12. Например, ASO сконструированы для нацеливания на области, обозначенные с использованием начального и конечного участков SEQ ID NO: 1, как показано на фиг. 1А и 1В. Иллюстративные последовательности ASO по настоящему изобретению представлены на фиг. 1А и 1В. В некоторых вариантах осуществления ASO разработаны как гэтмеры, как показано на фиг. 3. Раскрытые гэтмеры сконструированы таким образом, чтобы содержать закрытые нуклеиновые кислоты - LNA (заглавные буквы). Например, гэтмер может иметь бета-дезоксид LNA на 5'-конце и 3'-конце, и иметь фосфоротиоатный остов. Но LNA также может быть заменена любыми другими аналогами нуклеозидов, и остов может представлять собой другие типы остовов (например, фосфоэфирную связь, фосфотриэфирную связь, метилфосфонатную связь, фосфоамидатную связь или любые их комбинации).

ASO синтезировали с использованием способов, хорошо известных в данной области. Иллюстративные способы получения таких ASO описаны в Barciszewski et al., Chapter 10 - "Locked Nucleic Acid Aptamers" in *Nucleic Acid and Peptide Aptamers: Methods and Protocols*, vol. 535, Gunter Mayer (ed.) (2009), полное содержание которого включено в настоящий документ посредством ссылки.

#### Пример 2. Анализ qPCR для измерения снижения уровня мРНК SAMK2D в клетках HEK293.

ASO по настоящему изобретению тестировали на их способность снижать экспрессию мРНК SAMK2D в эмбриональных клетках почек человека (HEK293) (Европейская коллекция клеточных культур (European Collection of Authenticated Cell Cultures, ECACC), номер по каталогу 85120602). Клетки HEK293 выращивали в среде для культивирования клеток (DMEM AQ D0819, 10% FBS и Pen/Strep). Каждые 5 дней клетки трипсинизировали путем промывания фосфатно-солевым буферным раствором (PBS), с последующим добавлением 0,25% раствора трипсин-EDTA, инкубацией в течение 2-3 мин при 37°C и растиранием перед посевом клеток. Клетки поддерживались в культуре в течение 15 пассажей.

Для экспериментального применения по 3500 клеток на лунку высевали в 96-луночные планшеты в 100 мкл питательной среды. ASO получали из 750 мкМ маточного раствора и растворяли в PBS. Приблизительно через 24 ч после посева клеток к клеткам добавляли ASO в конечной концентрации 25 мкМ. Затем клетки инкубировали в течение 3 дней без замены среды. После инкубации клетки собирали путем удаления среды с последующим добавлением 125 мкл буфера для лизиса PURELINK®Pro 96 и 125 мкл 70% этанола. Затем РНК очищали в соответствии с инструкциями производителя и элюировали в конечном объеме 50 мкл воды, в результате чего концентрация РНК составляла 10-20 нг/мкл. Затем РНК разводили в 10 раз водой перед одностадийной реакцией qPCR.

Для одностадийной реакции qPCR смесь qPCR ((qScriptTMXLE 1-step RT-qPCR TOUGHMIX®Low ROX от QuantaBio) смешивали с двумя зондами Taqman в соотношении 10:1:1 (смесь qPCR: зонд1:зонд2) с получением мастер-микса. Зонды Taqman приобретали у LifeTechnologies: SAMK2D\_Hs009943538\_m1; GAPDH 4325792. Затем мастер-микс (6 мкл) и РНК (4 мкл, 1-2 нг/мкл) смешивали в планшете для qPCR (оптический 384-луночный планшет MICROAMP®, номер по каталогу 4309849). После герметичного закрытия планшета его быстро вращали, 1000g в течение 1 мин при комнатной температуре, и переносили в систему ViiATM 7 (Applied Biosystems, Thermo). Использовали следующие условия PCR: 50°C в течение 15 мин; 95°C в течение 3 мин; 40 циклов: 95°C в течение 5 с, затем снижение температуры на 1,6°C/с, затем 60°C в течение 45 с. Данные анализировали с использованием программного обеспечения QuantStudio™ Realtime PCR Software. Процент ингибирования для образцов, обработанных ASO, рассчитывали относительно образцов, обработанных контролем. Результаты показаны на фиг. 2 и 4.

Пример 3. Анализ QUANTIGENE® (96-луночный планшет) для измерения снижения уровня мРНК SAMK2D в кардиомиоцитах, полученных из человеческих индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (hiPSC-CM).

Способность ASO снижать уровень мРНК SAMK2D человека измеряли *in vitro* с помощью анализа QUANTIGENE®. Кардиомиоциты, полученные из человеческих индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (hiPSC-CM) из клеток компании Cellular Dynamics International ("iCell<sup>2</sup>"), оттаивали, высевали и культивировали в соответствии с инструкциями производителя. Эти кардиомиоциты происходят из индуцированных человеком плюрипотентных стволовых клеток, которые были впервые успешно дифференцированы в функциональные кардиомиоциты еще в 2009 году. Zhang et al., *Circ Res* 104(4):230-41 (2009). С тех пор hiPSC-CM используют для изучения различных аспектов человеческого сердца и связанных с ним заболеваний. Поскольку эти клетки несут генетические черты доноров-людей, от которых они получены, они часто являются лучшими прогностическими факторами физиологии или

патофизиологии человека по сравнению с существующими моделями животных. Blazeski et al., *Prog Biophys Mol Biol* 110:166-177 (2012).

Технологический процесс: Перед посевом клеток 96-луночные планшеты, предварительно покрытые коллагеном, покрывали фибронектином следующим образом. Фибронектин (1 мг/мл) разбавляли 1:100 в PBS ( $-Ca^{2+}$ ,  $-Mg^{2+}$ ), и 50 мкл разбавленного раствора фибронектина добавляли в каждую лунку 96-луночного планшета. Планшет осторожно встряхивали в горизонтальном направлении, чтобы обеспечить равномерное покрытие фибронектина на дне каждой лунки. Затем планшеты инкубировали при 37°C в течение 90 мин. Клетки добавляли в планшеты сразу после аспирации раствора фибронектина в соответствии с инструкциями производителя. Клетки высевали при плотности 30000 клеток на лунку в 100 мкл среды для прикрепления Plating Media от производителя и затем инкубировали при 37°C и 5% CO<sub>2</sub> в течение 4 ч. Затем среду Plating Media аспирировали и заменяли 100 мкл поддерживающей среды Maintenance Media от производителя. Клетки инкубировали при 37°C и 5% CO<sub>2</sub> с заменой среды через день. ASO разбавляли водой и добавляли к клеткам в режиме DIV08 (т.е. через 8 дней после посева). Затем клетки инкубировали при 37°C и 5% CO<sub>2</sub> в течение 3 дней после добавления ASO для достижения устойчивого снижения уровня мРНК.

После инкубации среду удаляли и клетки лизировали следующим образом. Рабочий буфер для лизиса клеток готовили путем добавления 1 части протеиназы K к 99 частям трехкратного лизисного буфера QUANTIGENE® и последующего разбавления 1:3 в dH<sub>2</sub>O. Рабочий буфер для лизиса добавляли в планшеты в количестве 220 мкл/лунку. После добавления буфера для лизиса планшет встряхивали на планшетном шейкере в течение 10 мин на средней скорости (т.е. скорости 5-6 из 10). Затем планшеты инкубировали при 55°C в течение 30 мин. После этой инкубации лизаты либо замораживали при -80°C, либо немедленно анализировали. Измерение уровня мРНК в лизате выполняли с использованием системы реагентов QUANTIGENE® 2.0 Reagent System (AFFYMETRIX®), которая количественно определяла РНК с использованием метода амплификации сигнала от разветвленной ДНК, основанного на специально разработанном наборе зондов для захвата целевой РНК.

Анализ: в каждую лунку планшета для захвата (96-луночный планшет из полистирола, покрытый зондами для захвата) загружали 20 мкл набора рабочих зондов. Реагенты рабочего набора зондов получали путем объединения воды, не содержащей нуклеаз (12,05 мкл), смеси для лизиса (6,65 мкл), блокирующего реагента (1 мкл) и специфического набора зондов 2.0 (0,3 мкл) (SAMK2D человека, номер по каталогу SA-3000428 или POLR2A человека, номер по каталогу № SA-10004) согласно инструкциям производителя (QUANTIGENE® 2.0 AFFYMETRIX®). Клеточные лизаты (или 1x лизирующего буфера для использования в фоновых контрольных лунках) затем добавляли в планшеты для захвата в объеме 80 мкл/лунку, получая 100 мкл общей жидкости на лунку. Планшеты герметично закрывали с помощью фольги QUANTIGENE® в сочетании с ручным запечатывателем. Планшеты центрифугировали при 240 g в течение 60 с и затем инкубировали в течение 16-20 ч при 55°C для гибридизации (захват РНК-мишени).

Амплификацию сигнала и обнаружение РНК-мишени начинали с промывания планшетов промывочным буфером 3 раза (последовательно 200, 300 и 300 мкл/лунку, при этом буфер удаляли между каждой стадией) для удаления любого несвязанного вещества, с последующей стадией центрифугирования в перевернутом положении в течение 1 мин при 240 g для сушки лунок. Затем добавляли реагент для гибридизации 2.0 Pre-Amplifier (100 мкл/лунку), инкубировали при 55°C в течение 1 ч, затем аспирировали, добавляли промывочный буфер и аспирировали 3 раза (последовательно 200, 300 и 300 мкл/лунку, при этом буфер удаляли между каждой стадией), с последующим центрифугированием в перевернутом положении в течение 1 мин при 240 g для сушки лунок. Затем добавляли реагент для гибридизации 2.0 Amplifier (100 мкл/лунку), инкубировали в течение 1 ч при 55°C, а затем повторяли стадии промывания, аспирации и сушки, как описано выше. Затем добавляли реагент для гибридизации 2.0 Label Probe (100 мкл/лунку), инкубировали в течение 1 ч при 50°C, а затем повторяли стадии промывания, аспирации и сушки, как описано ранее. Затем в планшеты добавляли 2.0 Substrate (100 мкл/лунку). Планшеты инкубировали в течение 5 мин при комнатной температуре и затем получали изображение на многоканальном планшетном ридере PerkinElmer Envision в режиме люминометра в течение 15 мин.

Определение данных. Для интересующего гена средний фоновый сигнал анализа вычитали из среднего сигнала каждого технического повтора. Средние сигналы за вычетом фона для интересующего гена затем нормализовали к среднему сигналу за вычетом фона для мРНК ген POLR2A "домашнего хозяйства". Процент ингибирования для обработанного образца рассчитывали относительно лизата контрольного обработанного образца. Результаты анализов QUANTIGENE® для клеток, обработанных ASO в концентрации 500 нМ, представлены на фиг. 4.

Пример 4. Анализ снижения уровня мРНК SAMK2D *in vivo*.

Для оценки эффективности ASO в отношении снижения уровня мРНК SAMK2D *in vivo* мышам C57BL/6J Vom подкожно вводили один из ASO, показанных на фиг. 5. ASO вводили в дозе 30 мг/кг/сутки в течение трех последовательных дней (день 1, 2 и 3). За мышами наблюдали в отношении изменений поведения и массы тела. Мышей умерщвляли на 8 день и собирали сердечную ткань для выделения и анализа РНК, как описано ниже.

Буфер для лизиса ткани MagNA Pure tissue lysis buffer (Roche) добавляли к срезу сердечной ткани и

гомогенизировали с использованием шариков из нержавеющей стали до получения однородного лизата. Инкубация в течение 30 мин при комнатной температуре завершала лизис. РНК выделяли с использованием MagNA Pure96 (Roche) с набором Cellular RNA Large Volume Kit.

Концентрацию РНК нормализовали до 5 нг/мкл, и выполняли одностадийную qPCR с использованием 20 нг РНК, qPCR Taqman Mastermix и следующих зондов Taqman: (Thermo Mm00499266\_m1) и GAPDH (Thermo 4352339E).

Условия PCR представляли собой следующие: 50°C в течение 15 мин; 95°C в течение 3 мин; 40 циклов: 95°C в течение 5 с. Данные анализировали с использованием программного обеспечения QUANTSTUDIO™ Real-time PCR Software. Процент ингибирования для образцов, обработанных ASO, рассчитывали относительно образцов, обработанных физиологическим раствором.

Как показано на фиг. 5, все протестированные ASO были способны снижать уровень мРНК CAMK2D при введении мышам C57BL/6J. В совокупности, результаты, представленные в настоящем документе, демонстрируют эффективность ASO как *in vitro*, так и *in vivo*, и подтверждают, что CAMK2D-специфические ASO являются модифицирующими заболеванием терапевтическими средствами для лечения различных заболеваний, таких как сердечно-сосудистые заболевания.

По данной заявке РСТ испрашивается приоритет предварительной заявки США 62/633502, поданной 21 февраля 2018 года; 62/635954, поданной 27 февраля 2018 года; 62/665998, поданной 2 мая 2018 года; и 62/778679, поданной 12 декабря 2018 г., каждая из которых полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Антисмысловый олигонуклеотид (ASO), содержащий непрерывную нуклеотидную последовательность из 10-30 нуклеотидов в длину, отличающийся тем, что ASO способен снижать экспрессию белка кальций/кальмодулин-зависимой протеинкиназы типа II дельта (CAMK2D) и/или транскрипта CAMK2D в клетке, причем ASO способен специфически связываться с областью в пределах нуклеотидов 272788-310949 транскрипта CAMK2D, представленного в SEQ ID NO: 1, отличающийся тем, что непрерывная нуклеотидная последовательность включает последовательность, представленную в любом из SEQ ID NO: 1491-1713 с одним или двумя несовпадениями.

2. ASO по п.1, отличающийся тем, что непрерывная нуклеотидная последовательность включает последовательность, представленную в SEQ ID NO: 1688, SEQ ID NO: 1524, SEQ ID NO: 1530, SEQ ID NO: 1659, SEQ ID NO: 1662, SEQ ID NO: 1663, SEQ ID NO: 1676, SEQ ID NO: 1685, SEQ ID NO: 1686, SEQ ID NO: 1687 или SEQ ID NO: 1690.

3. ASO по п.1 или 2, отличающийся тем, что клетка включает человеческую клетку, экспрессирующую белок CAMK2D и/или транскрипт CAMK2D.

4. ASO по любому из пп.1-3, отличающийся тем, что ASO представляет собой гэнмер.

5. ASO по любому из пп.1-4, где ASO содержит один или несколько нуклеозидных аналогов, отличающийся тем, что один или несколько нуклеозидных аналогов представляют собой модифицированный по сахару аналог нуклеозида.

6. ASO по п.5, отличающийся тем, что один или несколько нуклеозидных аналогов включает 2'-О-алкил-РНК; 2'-О-метил-РНК (2'-ОМЕ); 2'-алкокси-РНК; 2'-О-метоксиэтил-РНК (2'-МОЕ); 2'-амино-ДНК; 2'-фтор-РНК; 2'-фтор-ДНК; арабинуклеиновую кислоту (ANA); 2'-фтор-ANA или бициклический аналог нуклеозида (LNA).

7. ASO по п.5, отличающийся тем, что модифицированный по сахару аналог нуклеозида представляет собой повышающий аффинность нуклеозид, модифицированный по 2'-положению сахара.

8. ASO по п.7, отличающийся тем, что повышающий аффинность нуклеозид, модифицированный по 2'-положению сахара, представляет собой LNA, где LNA выбран из группы, состоящей из ограниченного этилнуклеозида (сEt), 2',4'-ограниченного 2'-О-метоксиэтила (сМОЕ),  $\alpha$ -L-LNA,  $\beta$ -D-LNA, 2'-О,4'-С-этилен-мостиковых нуклеиновых кислот (ЕНА), аминоксид-ЛНА, оксид-ЛНА, тио-ЛНА или любой их комбинации.

9. ASO по любому из пп.1-8, отличающийся тем, что ASO содержит одно или несколько 5'-метилцитозинового азотистых оснований.

10. ASO по любому из пп.1-9, отличающийся тем, что непрерывная нуклеотидная последовательность содержит одну или несколько модифицированных межнуклеозидных связей.

11. ASO по п.10, отличающийся тем, что одна или несколько модифицированных межнуклеозидных связей представляют собой фосфоротиоатную связь.

12. Конъюгат для снижения экспрессии белка CAMK2D и/или транскрипта CAMK2D в клетке, содержащий ASO по любому из пп.1-11, где ASO ковалентно присоединен по меньшей мере к одному нуклеотидному или непонуклеотидному фрагменту, выбранному из группы, состоящей из углеводов, лигандов рецепторов клеточной поверхности, лекарственных веществ, гормонов, липофильных веществ, полимеров, белков, пептидов, токсинов (например, бактериальных токсинов), витаминов, вирусных белков (например, капсидов) и их комбинаций.

13. Фармацевтическая композиция, содержащая ASO по любому из пп.1-11 или конъюгат по п.12 и



			AATAATTAG	0111	DNACs DNAAs DNAAs DNAts DNAGs DNAAs DNAts DNAts OxyAs OxyG
22	2497	2514	CCTGGAAACCA ATAATTA	ASO- 0112	OxyMCs OxyMCs OxyTs DNAGs DNAGs DNAAs DNAAs DNAAs DNACs DNACs DNAAs DNAAs DNAts DNAts DNAts OxyTs OxyTs OxyA
23	2497	2515	CCCTGGAAACC AATAATTA	ASO- 0113	OxyMCs OxyMCs DNACs DNAts DNAGs DNAGs DNAAs DNAAs DNAAs DNACs DNACs DNAAs DNAAs DNAts DNAts DNAts OxyTs OxyTs OxyA
24	2566	2583	GATAATTTTGG CAGCATA	ASO- 0002	OxyGs OxyAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAGs DNAGs DNACs DNAAs DNAGs OxyMCs OxyAs OxyTs OxyA
25	2566	2584	TGATAATTTTG GCAGCATA	ASO- 0003	OxyTs OxyGs OxyAe DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAGs DNAGs DNACs DNAAs DNAGs DNACs OxyAs OxyTs OxyA
26	2566	2585	TTGATAATTTTG GCAGCATA	ASO- 0004	OxyTs DNAts DNAGs DNAAs DNAts DNAAs DNAAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAGs DNAGs DNACs DNACs DNAAs DNAGs OxyMCs OxyAs OxyA
27	2567	2584	TGATAATTTTG GCAGCAT	ASO- 0005	OxyTs OxyGs OxyAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAGs DNAGs DNACs DNAAs DNAGs OxyMCs OxyAs OxyT
28	2568	2585	TTGATAATTTTG GCAGCA	ASO- 0006	OxyTs OxyTs OxyTs OxyTs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAGs DNAGs DNAGs DNACs DNAAs DNAGs OxyMCs OxyA
29	2570	2586	GTTGATAATTTT GGCAG	ASO- 0007	OxyGs OxyTs DNAts DNAGs DNAAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAGs OxyMCs OxyAs OxyG
30	2571	2588	GTGTTGATAAT TTGGCA	ASO- 0008	OxyGs OxyTs DNAGs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts
31	2571	2590	TGGTGTGATA ATTTGGCA	ASO- 0009	OxyTs OxyGs DNAGs DNAts DNAGs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAGs DNAGs OxyMCs OxyA
32	2572	2590	TGGTGTGATA ATTTGGC	ASO- 0010	OxyTs OxyGs DNAGs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAGs OxyGs OxyMC
33	2572	2591	TTGGTGTGAT AATTTGGC	ASO- 0011	OxyTs DNAts DNAGs DNAGs DNAts DNAGs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts OxyGs OxyMC
34	2574	2592	TTGGTGTGTA TAATTTG	ASO- 0014	OxyTs OxyTs OxyTs OxyGs DNAGs DNAts DNAGs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts OxyTs OxyTs OxyTs OxyG
35	2575	2594	TTTTGGTGT GATAATTT	ASO- 0015	OxyTs OxyTs OxyTs OxyTs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAGs DNAGs DNAts
36	2576	2594	TTTTGGTGT GATAATTT	ASO- 0016	OxyTs OxyTs OxyTs OxyTs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts OxyAs OxyTs OxyTs OxyT
37	2576	2595	CTTTTTGGTGT TGATAATTT	ASO- 0117	OxyMCs OxyTs OxyTs OxyTs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAGs DNAAs DNAts DNAts OxyAs OxyTs OxyTs OxyT
38	2577	2595	CTTTTTGGTGT TGATAATTT	ASO- 0118	OxyMCs OxyTs OxyTs OxyTs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAGs DNAAs DNAts OxyAs OxyAs OxyTs OxyT
39	2577	2596	GCTTTTTGGTG TTGATAATTT	ASO- 0119	OxyGs OxyMCs OxyTs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAGs DNAAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts
40	2578	2595	CTTTTTGGTGT	ASO-	OxyMCs OxyTs OxyTs OxyTs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts
			TGATAAT	0120	DNAts DNAGs DNAAs OxyTs OxyAs OxyAs OxyT
41	2578	2596	GCTTTTTGGTG TTGATAAT	ASO- 0121	OxyGs OxyMCs OxyTs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAGs DNAAs DNAts DNAts OxyAs OxyT
42	2578	2597	AGCTTTTTGGT GTTGATAAT	ASO- 0122	OxyAs DNAGs DNACs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAGs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts OxyAs OxyT
43	2579	2596	GCTTTTTGGTG TTGATAA	ASO- 0123	OxyGs OxyMCs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAGs OxyAs OxyTs OxyAs OxyA
44	2579	2597	AGCTTTTTGGT GTTGATAA	ASO- 0124	OxyAs OxyTs OxyMCs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts OxyAs OxyA
45	2579	2598	AAGCTTTTTGG TGTGATAA	ASO- 0125	OxyAs OxyAs OxyGs OxyMCs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAGs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts OxyAs OxyA
46	2580	2596	GCTTTTTGGTG TTGATA	ASO- 0126	OxyGs OxyMCs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAGs OxyAs OxyTs OxyA
47	2580	2597	AGCTTTTTGGT GTTGATA	ASO- 0127	OxyAs OxyGs DNACs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts OxyAs OxyTs OxyA
48	2580	2598	AAGCTTTTTGG TGTGATA	ASO- 0128	OxyAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAGs DNAts DNAts OxyGs OxyAs OxyTs OxyA
49	2581	2597	AGCTTTTTGGT GTTGATA	ASO- 0129	OxyAs OxyGs OxyMCs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts OxyAs OxyT
50	2581	2598	AAGCTTTTTGG TGTGATA	ASO- 0130	OxyAs OxyAs OxyGs OxyMCs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAGs DNAts DNAts DNAts DNAts OxyAs OxyT
51	2582	2598	AAGCTTTTTGG TGTGATA	ASO- 0131	OxyAs OxyAs OxyGs OxyMCs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAGs DNAts DNAts OxyGs OxyA
52	2607	2623	GTTGAAAATAC CCACCC	ASO- 0132	OxyGs DNAts DNAts DNAGs DNAAs DNAAs DNAAs DNAAs DNAts DNAts DNAts DNACs DNACs DNAAs OxyMCs OxyMCs OxyMC
53	2851	2870	TTTAAAATATAG TTATTCAAT	ASO- 0133	OxyTs OxyTs OxyTs OxyAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts OxyTs OxyMCs OxyAs OxyT
54	3239	3256	TTATGTCAACA GCTATTT	ASO- 0134	OxyTs OxyTs OxyAs OxyTs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts OxyTs OxyTs OxyT
55	3576	3593	ATTGCAATAA ATATGGA	ASO- 0135	OxyAs OxyTs OxyTs OxyTs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAAs DNAts DNAts DNAts OxyTs OxyGs OxyGs OxyA
56	3778	3794	CTGTGGAGTAG AGACTA	ASO- 0136	OxyMCs OxyTs DNAGs DNAts DNAGs DNAGs DNAAs DNAGs DNAts DNAts DNAGs DNAAs DNAGs DNAAs OxyMCs OxyTs OxyA
57	4221	4240	TAGGTAGTTCT TTGAAGCAG	ASO- 0137	OxyTs DNAts DNAGs DNAGs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts OxyMCs OxyAs OxyG
58	4225	4241	GTAGGTAGTTC TTTGA	ASO- 0138	OxyGs OxyTs OxyAs OxyGs DNAGs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts OxyAs OxyA
59	4926	4945	GTAAAATTGAC	ASO-	OxyGs OxyTs OxyAs OxyAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts

			ACAATACTT	0139	DNAAs DNAcs DNAAs DNAIs OxyAs OxyMCs OxyTs OxyT
60	4982	4998	TGACCATTITG AAGGAA	ASO- 0140	OxyTs OxyGs OxyAs OxyMCs DNAcs DNAAs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAAs DNAAs DNAAs DNAAs OxyAs OxyA
61	5256	5274	GATTITATITTC GTATITG	ASO- 0141	OxyGs OxyAs OxyTs OxyTs DNAIs DNAAs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAAs DNAAs DNAAs DNAAs OxyAs OxyA
62	5798	5814	TATGGTATGTA TGACTA	ASO- 0142	OxyTs OxyAs OxyTs OxyGs DNAcs DNAIs DNAAs DNAIs DNAAs DNAAs DNAAs DNAAs DNAAs DNAAs OxyAs OxyA
63	6204	6221	ACTTATATAAT TTGACA	ASO- 0143	OxyAs OxyMCs OxyTs OxyTs DNAIs DNAAs DNAIs DNAAs DNAAs DNAAs DNAAs DNAAs DNAAs DNAAs OxyGs OxyAs OxyMCs OxyA
64	6209	6228	TTCTGGACTT TATATAAT	ASO- 0012	OxyTs OxyTs OxyMCs OxyTs DNAIs DNAAs OxyAs OxyA
65	6211	6228	TTCTGGACTT TATATAA	ASO- 0144	OxyTs OxyTs OxyMCs OxyTs DNAIs DNAAs OxyAs OxyA
66	6797	6813	GTAGCAAGAAT TAGTTT	ASO- 0145	OxyTs OxyTs OxyAs OxyTs DNAcs DNAAs OxyGs OxyTs OxyTs OxyT
67	7148	7184	TTAATATCAAG ACCTAT	ASO- 0146	OxyTs OxyTs OxyAs OxyAs DNAIs DNAAs DNAIs DNAcs DNAAs DNAAs DNAAs DNAAs DNAAs DNAAs DNAAs DNAAs OxyMCs OxyTs OxyAs OxyT
68	7248	7264	CTGGAAGTGTG GATATA	ASO- 0147	OxyMCs OxyTs OxyGs OxyGs DNAAs OxyTs OxyA
69	7738	7756	TGTAACCTAAA ATCITTA	ASO- 0148	OxyTs OxyTs OxyTs OxyAs DNAAs OxyTs OxyA
70	7987	8006	TAGTACTTATT CATGCTTG	ASO- 0149	OxyTs DNAAs DNAAs DNAIs DNAAs OxyTs OxyA
71	8068	8085	TTTCTTAAATC AATACT	ASO- 0150	OxyTs OxyTs OxyTs OxyMCs DNAIs DNAIs DNAIs DNAAs OxyTs OxyA
72	8560	8577	AGGAGTAAAA TGAGACT	ASO- 0151	OxyAs OxyGs OxyGs OxyAs DNAAs DNAIs DNAIs DNAAs OxyTs OxyA
73	8994	9012	AATGGGAAGAT AAAATGTA	ASO- 0152	OxyAs OxyAs OxyTs OxyGs DNAAs OxyTs OxyA
74	9181	9199	AACCTTTTCC TACCTTT	ASO- 0153	OxyAs OxyAs OxyMCs DNAcs DNAAs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAAs DNAAs DNAAs DNAAs DNAAs DNAAs DNAAs DNAAs OxyTs OxyA
75	9246	9263	TGTATAGTGAG ATATTTT	ASO- 0154	OxyTs OxyGs OxyTs OxyAs DNAIs DNAAs OxyTs OxyA
76	9752	9768	AAGTAGGGAGA ATGTTC	ASO- 0155	OxyTs OxyTs OxyTs OxyTs DNAAs OxyTs OxyA
77	10016	10033	CTAATATATGA GAAGTAA	ASO- 0156	OxyMCs OxyTs OxyAs OxyAs DNAIs DNAAs DNAIs DNAAs DNAIs DNAAs OxyTs OxyA
78	10465	10484	TTCATGCTTTAT	ASO-	OxyTs OxyTs OxyMCs OxyAs DNAIs DNAAs DNAcs DNAIs DNAIs DNAIs DNAAs
			TTCAATGT	0157	DNAIs DNAIs DNAIs DNAcs DNAAs DNAAs DNAIs OxyGs OxyT
79	10665	10684	GAAATTCAAAT TATCCAGAA	ASO- 0158	OxyGs OxyAs OxyAs OxyAs DNAIs DNAIs DNAcs DNAAs OxyTs OxyA
80	10856	10874	AGAGTTCAAAT TGGGATGG	ASO- 0013	OxyAs DNAAs DNAAs DNAAs DNAIs DNAIs DNAAs OxyTs OxyA
81	10862	10881	AGAAAAGAGAG TTCAAATG	ASO- 0159	OxyAs OxyGs OxyAs OxyAs DNAAs OxyTs OxyA
82	11520	11539	TTATTCAAAATA CAACCTCA	ASO- 0160	OxyTs OxyTs OxyAs DNAIs DNAIs DNAIs DNAcs DNAAs OxyMCs OxyTs OxyMCs OxyA
83	11881	11897	TATTAATTAAG TQCCA	ASO- 0161	OxyTs OxyAs OxyTs OxyTs DNAAs DNAAs DNAIs DNAIs DNAAs OxyMCs OxyMCs OxyA
84	12135	12154	AGAAAATACTG AATTATACA	ASO- 0162	OxyAs OxyGs OxyAs OxyAs DNAAs DNAAs DNAIs DNAAs OxyTs OxyA
85	12329	12346	GTAGAATGGAT CAAAAT	ASO- 0163	OxyTs OxyTs OxyTs OxyTs DNAAs OxyTs OxyA
86	12722	12741	GAATAGGTATT AGAAATATG	ASO- 0164	OxyGs OxyAs OxyAs OxyTs DNAAs DNAAs DNAAs DNAIs DNAAs OxyTs OxyA
87	13070	13089	TATTTTATGATA TGATTATT	ASO- 0165	OxyTs OxyAs OxyTs OxyTs DNAIs DNAIs DNAAs DNAIs DNAAs OxyTs OxyA
88	13270	13286	TTGCAGTACAT AGGGAA	ASO- 0166	OxyTs OxyTs DNAAs DNAcs DNAAs DNAAs DNAIs DNAAs OxyTs OxyA
89	13559	13573	CTCGCATACTT TGTC	ASO- 0167	OxyMCs DNAIs DNAcs DNAAs OxyTs OxyA
90	13722	13740	TAATTTTACTTG ACTTTAC	ASO- 0168	OxyTs OxyAs OxyAs OxyTs DNAIs DNAIs DNAIs DNAAs DNAcs DNAIs DNAIs DNAIs DNAAs DNAAs DNAAs DNAAs DNAAs DNAAs DNAAs DNAAs OxyTs OxyA
91	14250	14266	TACTTAGTCAC TCTTAA	ASO- 0169	OxyTs OxyAs OxyMCs DNAIs DNAIs DNAAs DNAAs DNAIs DNAAs OxyTs OxyA
92	14390	14407	ATCTTAGTTTTG GATTTG	ASO- 0170	OxyAs OxyTs OxyMCs OxyTs DNAIs DNAAs OxyTs OxyA
93	14747	14766	ATTTAAATCGA AGTTGTCTT	ASO- 0171	OxyAs OxyTs OxyTs OxyTs DNAAs DNAAs DNAAs DNAIs DNAcs DNAAs OxyTs OxyA
94	14764	14780	TAGGGAGGCTA AATATT	ASO- 0172	OxyTs OxyAs OxyGs DNAAs OxyTs OxyA
95	15458	15475	TGGACATTATG ATTATCA	ASO- 0173	OxyTs OxyGs OxyGs DNAAs DNAcs DNAAs DNAAs DNAIs DNAIs DNAIs DNAAs DNAAs DNAAs DNAAs DNAAs DNAAs DNAAs DNAAs OxyTs OxyA
96	15470	15487	ATTTGGAGATT ATGGACA	ASO- 0014	OxyAs OxyTs OxyTs OxyGs DNAAs OxyTs OxyA
97	15644	15663	TTTGGTTTGA	ASO-	OxyTs OxyTs OxyTs DNAAs DNAAs DNAIs DNAIs DNAIs DNAAs DNAAs DNAAs



			AAATGATAA	0017	DNAGs DNAAs DNAAs DNAAs DNAAs DNAAs OxyAs OxyTs OxyAs OxyA
136	28857	28873	CTGGAGAAAGTT TTGAAG	ASO- 0210	OxyMCs OxyTs OxyGs OxyGs DNAAs DNAGs DNAAs DNAAs DNAAs DNAAs DNAGs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyAs OxyAs OxyG
137	28897	28915	TAAAGAGTTTT GCATAGGA	ASO- 0211	OxyTs OxyAs OxyAs OxyAs DNAAs DNAGs DNAAs DNAGs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAAs DNAAs DNAs DNAs OxyGs OxyGs OxyA
138	29430	29446	AATATTATTGGT TGAGC	ASO- 0212	OxyAs OxyAs OxyTs OxyAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyGs OxyAs OxyGs OxyMC
139	30003	30020	TCTGATAAACTT CATTC	ASO- 0213	OxyTs OxyMCs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyTs OxyMCs OxyMC
140	30007	30024	CCTCTCTGATA AACTTCA	ASO- 0214	OxyMCs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyTs OxyTs OxyMCs OxyA
141	30420	30439	ACATTATCTTCA TTAAAGAA	ASO- 0215	OxyAs OxyMCs OxyAs OxyTs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyAs OxyMCs OxyAs OxyA
142	30634	30653	ATAACTCTGTG TATTAGCAT	ASO- 0216	OxyTs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyGs OxyMCs OxyAs OxyT
143	30870	30888	CAGATTTTTTT GTGATC	ASO- 0217	OxyMCs OxyAs OxyGs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyAs OxyTs OxyTs OxyMC
144	31207	31225	AGAAAGAAATG AAACTGTT	ASO- 0218	OxyAs OxyGs OxyAs OxyAs DNAs DNAs DNAGs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyTs OxyGs OxyTs OxyT
145	31565	31582	TGAATTAAGAT GAGAGTA	ASO- 0219	OxyTs OxyGs OxyAs OxyAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyAs OxyGs OxyTs OxyA
146	31711	31728	TAACTTTCAG ATGGCAT	ASO- 0220	OxyTs OxyAs OxyAs OxyMCs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyMCs OxyAs OxyT
147	32776	32793	TAAGTCATCAT CATCGTC	ASO- 0221	OxyTs OxyAs OxyAs OxyGs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs
148	33003	33022	AAAGAACAGTC CTAATACAA	ASO- 0222	OxyAs OxyAs OxyAs OxyGs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyAs OxyMCs OxyAs OxyA
149	33008	33024	CCAAAGAACAG TCCTAA	ASO- 0223	OxyMCs OxyMCs OxyAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyTs OxyAs OxyA
150	33577	33596	ATAAGTAACAA CACAGATGA	ASO- 0224	OxyAs OxyTs OxyAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyAs OxyTs OxyTs OxyA
151	33580	33598	CAATAAGTAAC AACACAGA	ASO- 0018	OxyMCs OxyAs OxyAs OxyTs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyMCs OxyAs OxyGs OxyA
152	34058	34077	GCAAAAGTCTT AAATCTTC	ASO- 0225	OxyGs OxyMCs OxyAs OxyAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyMCs OxyTs OxyTs OxyMC
153	34060	34077	GCAAAAGTCTT AAATACT	ASO- 0226	OxyGs OxyMCs OxyAs OxyAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyTs OxyAs OxyMCs OxyT
154	34238	34256	ATGAATATTA	ASO-	OxyAs OxyTs OxyMCs OxyAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs
			TATTTCT	0227	DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyTs OxyTs OxyMCs OxyT
155	34716	34732	ATCAGGACAGG TTATTT	ASO- 0228	OxyAs OxyTs OxyMCs OxyAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyTs OxyTs OxyT
156	35091	35110	TATATTACTAGT CAAAGGGC	ASO- 0229	OxyTs OxyAs OxyTs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs
157	35150	35166	CTTATTAGGTA ATTGAA	ASO- 0230	OxyMCs OxyTs OxyTs OxyAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyAs OxyA
158	35743	35762	TACATATTAT TACTCCTC	ASO- 0231	OxyTs OxyAs OxyMCs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs
159	35839	35856	ATTTAAGTTTAT TGAGAT	ASO- 0232	OxyAs OxyTs OxyTs OxyTs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyAs OxyTs OxyT
160	36133	36149	AATAGTTTCAA GTCCAG	ASO- 0233	OxyAs OxyAs OxyTs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyMCs OxyMCs OxyAs OxyG
161	37100	37119	ATTTAGGCAT ACATTTAAC	ASO- 0234	OxyTs OxyTs OxyTs OxyTs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyTs OxyAs OxyAs OxyMC
162	37289	37317	CCTTTGGTTAT TTGTTAT	ASO- 0235	OxyMCs OxyMCs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyTs OxyAs OxyT
163	37666	37683	GTTAATTTATTTG TTATTG	ASO- 0236	OxyGs OxyTs OxyTs OxyAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs
164	37987	38006	ATAAATTTTATT AATTGCCCT	ASO- 0237	OxyAs OxyTs OxyAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyGs OxyMCs OxyMCs OxyT
165	38072	38090	TTTACAGGATT GTTATCAA	ASO- 0019	OxyTs OxyTs OxyTs OxyAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyTs OxyMCs OxyAs OxyA
166	38079	38095	CTAAATTTACA GGATTG	ASO- 0238	OxyMCs OxyTs OxyAs OxyAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyAs OxyTs OxyTs OxyG
167	38833	38851	TTTTGAGGATT AAAGAGAA	ASO- 0239	OxyTs OxyTs OxyTs OxyTs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyAs OxyGs OxyAs OxyA
168	38835	38854	TTGTTTTGAGG ATTAAGAG	ASO- 0240	OxyTs OxyTs OxyGs OxyTs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyGs OxyAs OxyG
169	39616	39635	ATTGCTTAAATT GACCTCTA	ASO- 0241	OxyAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyTs OxyMCs OxyTs OxyA
170	39622	39640	ATTAATTTGCTT AAATTTGA	ASO- 0242	OxyAs OxyTs OxyTs OxyAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs
171	40300	40319	TTTATTTTAAAGC TGAAGACA	ASO- 0243	OxyTs OxyTs OxyTs OxyAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyGs OxyAs OxyMCs OxyA
172	40317	40333	TGGTTGGTATA AATTTT	ASO- 0244	OxyTs OxyGs OxyGs OxyTs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyTs OxyTs OxyTs OxyT
173	40824	40843	GTGATATTTCAA	ASO-	OxyGs OxyTs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs

			GAATAGCA	0245	DNAGs DNAAs DNAAs DNAAs DNATs OxyAs OxyGs OxyMCs OxyA
174	40947	40963	TGTTAAGATGT AATTGG	ASO- 0246	OxyTs OxyGs OxyTs OxyTs DNAAs DNAAs DNAGs DNAAs DNATs DNAGs DNATs DNAAs DNAAs OxyTs OxyTs OxyGs OxyG
175	40998	41017	AACATAATTAAG TACAAGTGA	ASO- 0020	OxyAs OxyAs OxyMCs OxyAs DNATs DNAAs DNATs DNATs DNAAs DNAAs DNAGs DNATs DNAAs DNAGs DNAAs DNAAs OxyGs OxyTs OxyGs OxyA
176	40999	41016	ACATATTAAGT ACAAGTG	ASO- 0247	OxyAs OxyMCs OxyAs OxyTs DNAAs DNATs DNATs DNAAs DNAAs DNAGs DNATs DNAAs DNAGs DNAGs OxyAs OxyGs OxyTs OxyG
177	41740	41757	ACAAATCATT GTCTATT	ASO- 0248	OxyAs OxyMCs OxyAs OxyAs DNAAs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNAAs DNAGs DNATs DNAGs OxyTs OxyAs OxyTs OxyT
178	41742	41758	CACAATCATT AGTCTA	ASO- 0249	OxyMCs OxyAs OxyMCs OxyAs DNAAs DNAAs DNATs DNAGs DNAAs DNATs DNATs DNATs DNAGs OxyTs OxyMCs OxyTs OxyA
179	42527	42546	CATATTATGCT GTTTTCTG	ASO- 0250	OxyMCs OxyAs DNATs DNAGs DNATs DNATs DNATs DNATs DNAGs DNAGs DNATs DNAGs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs OxyTs OxyG
180	42531	42548	TTCATATTATG TGTTTT	ASO- 0251	OxyAs OxyTs OxyMCs OxyAs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNAGs DNAGs DNATs DNATs OxyTs OxyTs OxyTs OxyT
181	42952	42969	CAGTGAAATC TAAATTA	ASO- 0252	OxyMCs OxyAs OxyGs OxyTs DNAGs DNAAs DNAAs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNAAs DNAAs OxyAs OxyTs OxyTs OxyA
182	43391	43408	AATTTGGGAAG GTTTGA	ASO- 0253	OxyAs OxyAs OxyTs OxyTs DNATs DNAGs DNAGs DNAGs DNAAs DNAAs DNAGs DNAGs DNATs DNATs OxyTs OxyAs OxyGs OxyA
183	43393	43410	GCAATTTGGGA AGTTTTA	ASO- 0254	OxyGs OxyMCs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNAGs DNAGs DNAAs DNAAs DNAGs DNAGs OxyTs OxyTs OxyTs OxyA
184	43931	43949	AGGAGAAGACT TAAATTTT	ASO- 0255	OxyAs OxyGs OxyGs OxyAs DNAGs DNAAs DNAAs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNAAs DNAAs OxyTs OxyTs OxyTs OxyT
185	44247	44264	GTGGAGAGACT TGAATTT	ASO- 0256	OxyGs OxyTs OxyGs DNAGs DNAAs DNAGs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNAAs OxyAs OxyTs OxyT
186	44345	44361	AAAGTGAGTGT TAAGGT	ASO- 0257	OxyAs OxyAs OxyAs OxyGs DNATs DNAGs DNAAs DNAGs DNATs DNAGs DNATs DNATs DNATs OxyAs OxyGs OxyGs OxyT
187	44714	44731	ATTTAATTGT GAGTAG	ASO- 0258	OxyAs OxyTs OxyTs OxyTs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNAGs DNATs DNAGs DNAAs OxyGs OxyTs OxyAs OxyG
188	44982	45001	AAATGAAACA GTGAATAGT	ASO- 0259	OxyAs OxyAs OxyAs OxyTs DNATs DNAGs DNAAs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNAGs DNAAs DNATs OxyTs OxyAs OxyGs OxyT
189	45144	45160	AGTGAACCTAG TGATAT	ASO- 0260	OxyAs OxyGs OxyTs OxyGs DNAAs DNAAs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNAGs OxyAs OxyTs OxyAs OxyT
190	46588	46586	TGTTCTAGGT TTCATTTT	ASO- 0261	OxyTs OxyGs OxyTs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNAAs DNATs OxyTs OxyTs OxyT
191	46816	46835	TACTTTACATTC TTTTATGT	ASO- 0262	OxyTs OxyAs OxyMCs OxyTs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs OxyGs OxyT
192	46826	46845	TCTTCTCAATTA	ASO-	OxyTs OxyMCs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs
			CTTTACAT	0021	DNAAs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs OxyAs OxyMCs OxyAs OxyT
193	47165	47183	CTAGTCATTTTC TTTGGGTC	ASO- 0263	OxyMCs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs OxyTs OxyMC
194	47167	47183	CTAGTCATTTTC TTTGGG	ASO- 0264	OxyMCs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs OxyGs OxyGs OxyG
195	47770	47788	TAATTTATCATG TATTCAG	ASO- 0265	OxyTs OxyAs OxyAs OxyTs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs OxyTs OxyMCs OxyAs OxyG
196	47915	47931	CATTACCCTA TATCAT	ASO- 0266	OxyMCs OxyAs OxyTs OxyTs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNAAs DNATs DNATs OxyTs OxyMCs OxyAs OxyT
197	48166	48183	TTTTCTATCAA TATGCA	ASO- 0267	OxyTs OxyTs OxyTs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNAAs DNATs DNATs OxyTs OxyGs OxyMCs OxyA
198	48838	48855	TGAATAATGTTT TACTAA	ASO- 0268	OxyTs OxyGs OxyAs OxyAs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs OxyMCs OxyTs OxyAs OxyA
199	49269	49286	ATCTGTGAATA CTTTGAA	ASO- 0269	OxyAs OxyTs OxyMCs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNAAs DNATs DNATs DNATs OxyTs OxyGs OxyAs OxyA
200	49272	49289	GAAATCTGTGA ATACTTT	ASO- 0270	OxyGs OxyAs OxyAs OxyAs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNAAs DNATs DNATs OxyMCs OxyTs OxyTs OxyT
201	50015	50034	TATACTTGTTCT CTCACCTT	ASO- 0271	OxyTs OxyAs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs OxyTs OxyTs OxyT
202	50024	50041	CATTAATATAC TTGTTC	ASO- 0272	OxyMCs OxyAs OxyTs OxyTs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs OxyGs OxyTs OxyTs OxyMC
203	50265	50283	ATGAAATAAA TGATCTAG	ASO- 0273	OxyAs OxyTs OxyGs OxyAs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNAGs DNAAs DNATs OxyMCs OxyTs OxyAs OxyG
204	50610	50628	TCATTCTTAAA TACTAAC	ASO- 0274	OxyTs OxyMCs OxyAs OxyTs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNAAs DNATs DNATs DNATs OxyTs OxyAs OxyAs OxyMC
205	50889	50907	CTTGTTTAAAT TCTAATA	ASO- 0275	OxyMCs OxyTs OxyTs OxyGs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs OxyAs OxyAs OxyTs OxyA
206	51319	51337	TGATATAGCAA AGCAATGT	ASO- 0276	OxyTs OxyGs OxyAs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNAAs DNAGs DNATs DNATs OxyAs OxyTs OxyGs OxyT
207	51570	51588	TTATGACTGGA AGAACAAA	ASO- 0277	OxyTs OxyTs OxyAs OxyTs DNAGs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNAAs DNATs DNATs DNATs OxyMCs OxyAs OxyAs OxyA
208	51576	51594	TGTTTATTATGA CTGGAAG	ASO- 0022	OxyTs OxyGs OxyTs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNAAs DNATs DNATs DNATs OxyGs OxyAs OxyAs OxyG
209	51789	51807	ATTTTGACAAG ACTTACAT	ASO- 0278	OxyAs OxyTs OxyTs OxyTs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNAAs DNATs DNATs DNATs OxyAs OxyMCs OxyAs OxyT
210	51976	51993	TGCATTTTAT CTTAAAC	ASO- 0278	OxyTs OxyGs OxyMCs OxyAs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs OxyAs OxyAs OxyMC
211	52383	52401	ATGATTTAAATA	ASO-	OxyAs OxyTs OxyGs OxyAs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs DNATs

			TTTTGGG	0280	DNAAs DNAts DNAts DNAts OxyTs OxyGs OxyGs OxyG
212	52840	52859	TGAAATTTAA GGACAGAAA	ASO- 0281	OxyTs OxyGs OxyAs OxyAs DNAAs DNAts DNAts DNAts DNAAs DNAAs DNAGs DNAGs DNAAs DNAGs DNAGs DNAGs OxyGs OxyAs OxyAs OxyA
213	52861	52879	TTTAATGGAAC TAACTAT	ASO- 0282	OxyTs OxyTs OxyTs OxyAs DNAAs DNAts DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAts DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs OxyMCs OxyTs OxyAs OxyT
214	53490	53507	AAATGAACGAG GAACTGG	ASO- 0283	OxyAs OxyAs OxyAs DNAts DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs OxyMCs OxyTs OxyGs OxyG
215	53682	53698	TGTTACTAGTC ATCATG	ASO- 0284	OxyTs OxyGs OxyTs DNAts DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAts OxyMCs OxyAs OxyTs OxyG
216	54402	54421	AGGAAAATTTG GGAATCTTT	ASO- 0285	OxyAs OxyGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAts DNAts DNAGs DNAts DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs OxyMCs OxyTs OxyTs OxyT
217	54418	54434	ATTTGGSTTAC TAAGGA	ASO- 0286	OxyAs OxyTs OxyTs OxyTs DNAGs DNAGs DNAGs DNAts DNAts DNAGs DNAGs DNAts DNAGs DNAGs OxyGs OxyGs OxyA
218	54752	54770	AATAGAAAATT AGTTTAGA	ASO- 0287	OxyAs OxyAs OxyTs OxyAs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAts DNAts OxyTs OxyAs OxyGs OxyA
219	54932	54950	TTGCCAAAATA TATGTTCT	ASO- 0288	OxyTs OxyTs OxyGs OxyMCs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAts DNAGs DNAts DNAGs OxyTs OxyTs OxyMCs OxyT
220	55303	55319	TAAGGATGGT ATGGCT	ASO- 0289	OxyTs OxyAs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAts DNAGs DNAts OxyGs OxyGs OxyMCs OxyT
221	55457	55473	TGGAGTACAA AATGAG	ASO- 0290	OxyTs OxyGs OxyGs OxyAs DNAGs DNAGs DNAts DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs OxyGs OxyGs OxyAs OxyG
222	55843	55862	GTTAAGAAATT TTGAAGTGC	ASO- 0023	OxyGs OxyTs OxyTs OxyAs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs OxyTs OxyGs OxyMC
223	55912	55929	AGATCAAGGCT AAAGAGA	ASO- 0291	OxyAs OxyGs OxyAs DNAts DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAts DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs OxyAs OxyGs OxyA
224	56166	56184	TTGATAGTGAA TGAAATTT	ASO- 0292	OxyTs OxyTs OxyGs OxyAs DNAts DNAGs DNAGs DNAts DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAts DNAGs DNAGs DNAGs OxyAs OxyTs OxyTs OxyT
227	56918	56935	TATATTTAATCA GATATC	ASO- 0297	OxyTs OxyTs OxyTs OxyAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAGs DNAGs DNAGs OxyTs OxyAs OxyTs OxyMC
228	57034	57051	TGCCGTAATAA AGTAAGA	ASO- 0298	OxyTs OxyGs OxyMCs OxyMCs DNAts DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAts DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAts DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs OxyGs OxyA
229	57343	57361	TAATTTACTTGA CATTTC	ASO- 0299	OxyTs OxyAs OxyAs OxyTs DNAts DNAts DNAGs DNAGs DNAts DNAts DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAts OxyTs OxyTs OxyTs OxyMC
230	57600	57617	ATTATTATAAGC TATTTG	ASO- 0300	OxyAs OxyTs OxyTs OxyAs DNAts DNAts DNAGs DNAts DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAts DNAGs DNAGs OxyTs OxyTs OxyTs OxyG
231	57859	57876	TAATTGATATAA AGTAGC	ASO- 0301	OxyTs OxyAs OxyAs OxyTs DNAts DNAGs DNAGs DNAts DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs OxyTs OxyAs OxyGs OxyMC
232	58265	58282	AAGAACTTCTT	ASO-	OxyAs OxyAs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAts DNAts DNAGs DNAts DNAts
			CAATGCA	0302	DNAGs DNAGs DNAGs DNAts OxyGs OxyMCs OxyA
233	58617	58633	AAAATAGGTTA GGTCTG	ASO- 0303	OxyAs OxyAs OxyAs OxyAs DNAts DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAts DNAts DNAGs DNAGs DNAGs OxyTs OxyMCs OxyTs OxyG
234	58780	58796	GTTGAGAATAC AGATTG	ASO- 0304	OxyGs OxyTs OxyTs OxyGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs OxyAs OxyTs OxyTs OxyG
235	58919	58937	AGACACATTTG ATTTAAG	ASO- 0305	OxyAs OxyGs OxyAs OxyMCs DNAGs DNAGs DNAGs DNAts DNAts DNAts DNAGs DNAGs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAGs OxyAs OxyG
236	59562	59581	TTTATTTACAAT CCTTTAAA	ASO- 0306	OxyTs OxyTs OxyTs OxyAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs OxyAs OxyGs OxyAs OxyMC
237	59636	59654	TTTATATTAAGG ACCAGAC	ASO- 0024	OxyTs OxyTs OxyTs OxyAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs OxyAs OxyGs OxyAs OxyMC
238	59638	59655	TTTTATATTAAG GACCAG	ASO- 0307	OxyTs OxyTs OxyTs OxyTs DNAGs DNAts DNAGs DNAts DNAts DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs OxyMCs OxyMCs OxyAs OxyG
239	61917	61935	TGCTATAAATAT CTCCATC	ASO- 0308	OxyTs DNAGs DNAts DNAGs DNAts DNAGs DNAts DNAGs DNAGs DNAGs DNAts DNAGs DNAts DNAGs DNAGs DNAGs OxyMCs OxyAs OxyTs OxyMC
240	62140	62158	CATTATGATATA AACATGT	ASO- 0309	OxyMCs OxyAs OxyTs OxyTs DNAGs DNAts DNAGs DNAts DNAGs DNAts DNAGs DNAts DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs OxyAs OxyTs OxyGs OxyT
241	62487	62506	TAATCTAAGGT TTACTAAGA	ASO- 0310	OxyTs OxyAs OxyAs OxyTs DNAGs DNAts DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAts DNAts DNAts DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs OxyAs OxyAs OxyGs OxyA
242	62667	62683	ATGGCTACTTT GGTTTT	ASO- 0311	OxyAs OxyTs OxyGs DNAGs DNAGs DNAts DNAGs DNAGs DNAGs DNAts DNAts DNAts DNAGs DNAGs DNAts DNAts OxyTs OxyT
243	62877	62894	ATTGGCTAGAA GAAATGA	ASO- 0312	OxyAs OxyTs OxyTs OxyGs DNAGs DNAGs DNAts DNAts DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs OxyTs OxyGs OxyA
244	63189	63205	TTTGTGATAGG TATATG	ASO- 0313	OxyTs OxyTs OxyTs OxyGs DNAts DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAts DNAGs DNAGs DNAts DNAGs OxyTs OxyAs OxyTs OxyG
245	63479	63496	GTTTCTGTGAT AATTTAA	ASO- 0314	OxyGs OxyTs OxyTs OxyTs DNAGs DNAts DNAGs DNAts DNAGs DNAGs DNAGs DNAts DNAGs DNAGs DNAts OxyTs OxyTs OxyAs OxyA
246	63973	63991	TATAAATGGCA GTACAGAT	ASO- 0315	OxyTs OxyAs OxyTs DNAGs DNAGs DNAGs DNAts DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAts DNAGs DNAGs OxyAs OxyGs OxyAs OxyT
247	63976	63994	ATTTATAAATG GCAGTACA	ASO- 0316	OxyAs OxyTs OxyTs OxyTs DNAGs DNAts DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAts DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs OxyTs OxyAs OxyMCs OxyA
248	64358	64377	TATTTTCTTCTT TCTGTACT	ASO- 0317	OxyTs OxyAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAGs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAGs DNAts DNAGs DNAts DNAGs OxyMCs OxyT
249	64756	64775	AGGGAAGGCCA AAATCTACAT	ASO- 0318	OxyAs OxyGs OxyGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAts DNAGs DNAts DNAGs DNAGs OxyAs OxyT
250	64986	65003	ACAGAGAAGGT AATGCAT	ASO- 0319	OxyAs OxyMCs OxyAs OxyGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAts DNAGs DNAGs DNAts DNAGs OxyMCs OxyAs OxyT
251	65329	65348	TAAGTGTATTT	ASO-	OxyTs DNAGs DNAGs DNAGs DNAts DNAGs DNAts DNAGs DNAts DNAts DNAts

			GTAGGGGCC	0320	DNAGs DNAts DNAAs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs OxyMCs OxyMC
252	65338	65357	GCTATTAGTA AGTGTATT	ASO- 0025	OxyGs OxyMCs OxyTs DNAs DNAts DNAts DNAs DNAGs DNAGs DNAts DNAAs DNAAs DNAGs DNAts DNAGs DNAts DNAs DNAts OxyTs OxyT
253	65831	65849	CCTTTACCTCA TTCAAAC	ASO- 0321	OxyMCs OxyMCs DNAts DNAts DNAts DNAs DNAGs DNAGs DNAts DNAGs DNAAs DNAts DNAts DNAGs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAts DNAts
254	65833	65849	CCTTTACCTCA TTCAAA	ASO- 0322	OxyMCs OxyMCs DNAts DNAts DNAts DNAs DNAs DNAs DNAts DNAts DNAAs DNAts DNAts OxyMCs OxyAs OxyAs OxyA
255	66693	66712	AAGAGTAAGTA AAATAAGA	ASO- 0323	OxyAs OxyAs OxyGs OxyAs DNAGs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAts DNAs DNAAs DNAs DNAs DNAts DNAs OxyAs OxyAs OxyGs OxyA
256	66728	66744	CTTGGAATTTG TGGGAT	ASO- 0324	OxyMCs OxyTs OxyTs OxyGs DNAGs DNAs DNAs DNAts DNAts DNAts DNAGs DNAts DNAGs DNAGs DNAGs OxyAs OxyT
257	66984	67001	GTTTATAGATT GATTCAT	ASO- 0325	OxyGs OxyTs OxyTs OxyTs DNAs DNAts DNAs DNAGs DNAs DNAts DNAts DNAGs DNAs DNAts OxyTs OxyMCs OxyAs OxyT
258	67218	67236	AGTAATTTATA GAACATT	ASO- 0326	OxyAs OxyAs OxyTs OxyAs DNAs DNAts DNAts DNAts DNAs DNAs DNAs DNAAs DNAGs DNAs DNAs OxyMCs OxyAs OxyTs OxyT
259	67545	67563	CAATGTGTTTA TGTTTTGA	ASO- 0327	OxyMCs OxyAs OxyAs OxyTs DNAGs DNAts DNAGs DNAts DNAts DNAs DNAAs DNAGs DNAts DNAts DNAts OxyTs OxyGs OxyA
260	68059	68078	TTTCTAATTTTC ATGCTCAT	ASO- 0328	OxyTs OxyTs OxyTs OxyMCs DNAts DNAs DNAs DNAts DNAts DNAts DNAGs DNAs DNAts DNAGs DNAts DNAGs OxyTs OxyAs OxyT
261	68336	68353	ATTGTTTCTCAT ATTCCC	ASO- 0329	OxyAs DNAts DNAts DNAGs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAs DNAts DNAs DNAts DNAts OxyMCs OxyMCs OxyMC
262	68408	68425	AAACATCAAGT AAAGGCA	ASO- 0330	OxyAs OxyAs OxyAs OxyMCs DNAs DNAts DNAts DNAts DNAs DNAs DNAGs DNAts DNAs DNAs DNAs OxyGs OxyGs OxyMCs OxyA
263	68767	68783	ATTCTGAGTAA GGGGTC	ASO- 0331	OxyAs OxyTs OxyTs DNAGs DNAts DNAGs DNAs DNAs DNAts DNAs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs OxyGs OxyTs OxyMC
264	69068	69086	ATACATTTTACA TTATTCT	ASO- 0332	OxyAs OxyTs OxyAs OxyMCs DNAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAs DNAs DNAts DNAts DNAs OxyTs OxyTs OxyMCs OxyT
266	69608	69625	CTACATTAAT ATGGCC	ASO- 0335	OxyMCs DNAts OxyAs OxyMCs DNAs DNAts DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAs DNAts DNAGs OxyGs OxyMCs OxyMC
267	69761	69798	TTCATAAATTC AGGTGC	ASO- 0336	OxyTs OxyTs OxyMCs OxyAs DNAts DNAs DNAs DNAts DNAts DNAts DNAGs DNAs DNAGs DNAGs DNAts OxyGs OxyMC
268	69942	69960	TAGCAATACAT GAGAAGAA	ASO- 0026	OxyTs OxyAs OxyGs OxyMCs DNAs DNAs DNAts DNAs DNAGs DNAs DNAts DNAGs DNAs DNAGs DNAs DNAs OxyGs OxyAs OxyA
269	70003	70020	ATTGTGTGTG TGCTTTA	ASO- 0337	OxyAs OxyTs OxyTs OxyMCs DNAts DNAGs DNAts DNAts DNAGs DNAts DNAGs DNAGs DNAts DNAts OxyTs OxyA
270	70130	70147	GAGTAAATGTT TCTGAAT	ASO- 0338	OxyGs OxyAs OxyGs OxyTs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAGs DNAts DNAts DNAts DNAs DNAts OxyGs OxyAs OxyAs OxyT
271	70606	70623	TATATAGTTAG	ASO-	OxyTs OxyAs OxyTs OxyAs DNAts DNAs DNAGs DNAts DNAts DNAts DNAs
			ATTACA	0339	DNAGs DNAs DNAts OxyTs OxyAs OxyMCs OxyA
272	71071	71090	CTGTATTTATTA GTTCCAC	ASO- 0340	OxyMCs OxyTs DNAGs DNAts DNAs DNAts DNAts DNAs DNAs DNAts DNAts DNAs DNAGs DNAts DNAts DNAts DNAGs OxyMCs OxyAs OxyMC
273	71222	71239	TTCTTACTAATG TTGAAC	ASO- 0341	OxyTs OxyTs OxyMCs OxyTs DNAts DNAs DNAGs DNAts DNAs DNAs DNAts DNAts DNAts DNAts OxyGs OxyAs OxyAs OxyMC
274	71370	71389	ATTATACATTTT ATTATTAT	ASO- 0342	OxyAs OxyTs OxyTs OxyAs DNAts DNAs DNAGs DNAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAs DNAts DNAts DNAs OxyTs OxyTs OxyAs OxyT
275	71872	71889	AGGTGACATAA GAGAACC	ASO- 0343	OxyAs OxyGs OxyGs DNAts DNAGs DNAs DNAGs DNAs DNAts DNAs DNAGs DNAs DNAGs DNAs OxyAs OxyMCs OxyMC
276	71912	71929	ACATTAAGTTT GAATACC	ASO- 0344	OxyAs OxyMCs OxyAs OxyTs DNAts DNAs DNAs DNAGs DNAts DNAts DNAts DNAs DNAs DNAs OxyTs OxyAs OxyMCs OxyMC
277	72300	72318	TTTTCTCTGGC TTAAATAT	ASO- 0345	OxyTs OxyTs DNAts DNAts DNAGs DNAts DNAGs DNAts DNAGs DNAGs DNAts DNAts DNAs DNAs OxyAs OxyTs OxyAs OxyT
278	73019	73038	ATTAATATAGAA AGAAGATG	ASO- 0346	OxyTs OxyTs OxyTs OxyAs DNAs DNAts DNAs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAGs DNAs DNAs OxyGs OxyAs OxyTs OxyG
279	73024	73041	CAGATTAATAT ACAAAGA	ASO- 0347	OxyMCs OxyAs OxyGs OxyAs DNAts DNAts DNAs DNAs DNAts DNAs DNAts DNAs DNAs DNAs OxyAs OxyAs OxyGs OxyA
280	73605	73621	AAGCTTTAGTG GGAGGG	ASO- 0348	OxyAs OxyAs OxyGs DNAGs DNAts DNAts DNAts DNAs DNAGs DNAts DNAGs DNAGs DNAGs DNAs DNAGs OxyGs OxyG
281	74353	74369	ACAAGGGTAG TAATAT	ASO- 0349	OxyAs OxyMCs OxyAs OxyAs DNAs DNAs DNAGs DNAGs DNAts DNAs DNAGs DNAts DNAs OxyAs OxyTs OxyAs OxyT
282	74557	74574	CTTACATGTCA TTTTCTG	ASO- 0350	OxyMCs OxyTs DNAts DNAs DNAGs DNAGs DNAts DNAts DNAGs DNAts DNAGs DNAs DNAts DNAts DNAts DNAts OxyMCs OxyTs OxyG
283	75074	75093	TCTTATTTACAA TACAGGTAA	ASO- 0027	OxyTs OxyMCs OxyTs DNAts DNAs DNAts DNAts DNAts DNAs DNAGs DNAs DNAs DNAts DNAs DNAGs DNAs DNAs DNAGs OxyGs OxyTs OxyA
284	75414	75431	TCAAACATTTCT TTAGGA	ASO- 0351	OxyTs OxyMCs OxyAs OxyAs DNAs DNAGs DNAs DNAts DNAts DNAts DNAGs DNAts DNAts DNAts DNAs OxyGs OxyGs OxyA
285	75419	75438	TAATAATTCAAA CATTTCTT	ASO- 0352	OxyTs OxyAs OxyAs OxyTs DNAs DNAs DNAts DNAts DNAts DNAGs DNAs DNAs DNAs DNAGs DNAs DNAts DNAts OxyTs OxyMCs OxyTs OxyT
286	75815	75833	GAATAATGAAT AAATGCCA	ASO- 0353	OxyGs OxyAs OxyAs OxyTs DNAs DNAs DNAts DNAts DNAGs DNAs DNAs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAts OxyGs OxyMCs OxyMCs OxyA
304	76173	76189	TATTGTGGAGT ATGGAA	ASO- 0388	OxyTs OxyAs OxyTs OxyTs DNAGs DNAts DNAGs DNAGs DNAs DNAGs DNAts DNAs DNAts OxyGs OxyGs OxyAs OxyA
305	76334	76351	GAAAGGTAATA AATTAGG	ASO- 0389	OxyGs OxyAs OxyAs OxyAs DNAGs DNAGs DNAts DNAs DNAs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAts OxyTs OxyAs OxyGs OxyG
306	77425	77443	TGGAAGGTAAA TGACTGAA	ASO- 0390	OxyTs OxyGs OxyGs DNAs DNAs DNAGs DNAGs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAGs DNAs DNAGs OxyTs OxyGs OxyAs OxyA
307	77701	77720	ATGAAAATTGT	ASO-	OxyAs OxyTs OxyGs OxyAs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAts DNAGs DNAts



			TCITTA	0426	DNAAs DNAIs DNAcs OxyTs OxyTs OxyTs OxyA
346	91524	91540	TATAAGGATAT TAGTTG	ASO- 0427	OxyTs OxyAs OxyTs OxyAs DNAAs DNAcs DNAGs DNAas DNAIs DNAAs DNAIs DNAIs DNAAs DNAcs OxyGs OxyTs OxyTs OxyG
347	92407	92424	TGGTGGACTGT AGATTC	ASO- 0428	OxyTs OxyGs DNAGs DNAIs DNAGs DNAGs DNAAs DNAcs DNAIs DNAGs DNAIs DNAAs DNAGs DNAAs DNAAs DNAIs OxyTs OxyTs OxyMC
348	92646	92663	GTTTATTAATG TCTGAT	ASO- 0429	OxyGs OxyTs OxyTs OxyTs DNAAs DNAIs DNAIs DNAIs DNAAs DNAAs DNAIs DNAGs DNAIs DNAcs OxyTs OxyGs OxyAs OxyT
349	92967	92984	GCTGCTGATA ATATATT	ASO- 0430	OxyGs OxyMCs OxyTs OxyGs DNAcs DNAIs DNAGs DNAIs DNAAs DNAIs DNAAs DNAAs DNAIs DNAAs DNAIs DNAAs OxyTs OxyT
350	92982	93000	AATTGTTTAAAG AGGGAGCT	ASO- 0431	OxyAs DNAAs DNAIs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAAs DNAAs DNAGs DNAAs DNAGs DNAGs DNAGs OxyAs OxyGs OxyMCs OxyT
351	93112	93128	TTATTTGTCTGA GTGTA	ASO- 0431	OxyTs OxyTs OxyAs OxyTs DNAIs DNAIs DNAGs DNAIs DNAcs DNAIs DNAGs DNAAs DNAGs DNAIs DNAGs OxyTs OxyA
352	93638	93655	ACACACTGTAA GAGACAAGC	ASO- 0432	OxyAs DNAcs DNAAs DNAcs DNAAs DNAcs DNAIs DNAGs DNAIs DNAAs DNAAs DNAGs DNAAs DNAGs DNAAs DNAGs OxyAs OxyAs OxyGs OxyMC
353	93638	93655	ACACACTGTAA GAGACAA	ASO- 0433	OxyAs OxyMCs OxyAs OxyMCs DNAAs DNAGs DNAIs DNAGs DNAIs DNAAs DNAAs DNAGs DNAAs DNAGs OxyAs OxyMCs OxyAs OxyA
354	94310	94328	TTAAGTAGGTC ACATTTAA	ASO- 0434	OxyTs OxyTs OxyAs OxyAs DNAGs DNAIs DNAAs DNAGs DNAGs DNAIs DNAcs DNAAs DNAGs DNAAs DNAIs OxyTs OxyTs OxyAs OxyA
355	94313	94330	ATTTAAGTAGG TCACATT	ASO- 0435	OxyAs OxyTs OxyTs OxyTs DNAAs DNAAs DNAGs DNAIs DNAAs DNAGs DNAGs DNAIs DNAGs DNAAs OxyMCs OxyAs OxyTs OxyT
356	95510	95529	ATTAGCATTAA TATTACTC	ASO- 0436	OxyAs OxyTs OxyTs OxyAs DNAGs DNAcs DNAAs DNAIs DNAIs DNAAs DNAAs DNAIs DNAIs DNAAs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs OxyTs OxyMC
357	95516	95535	CTCATTATTAG CATTAACTA	ASO- 0437	OxyMCs OxyTs OxyMCs OxyAs DNAGs DNAIs DNAAs DNAIs DNAIs DNAAs DNAGs DNAGs DNAAs DNAIs DNAIs DNAGs DNAGs OxyAs OxyTs OxyA
358	95891	95908	ATGAGGTGAA AATGTGA	ASO- 0438	OxyAs OxyTs OxyGs DNAAs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAAs DNAAs DNAGs DNAAs DNAIs OxyGs OxyTs OxyGs OxyA
359	96245	96264	TTATCATTTAAT ATTTATTA	ASO- 0439	OxyTs OxyTs OxyAs OxyTs DNAGs DNAAs DNAIs DNAIs DNAIs DNAAs DNAAs DNAIs DNAAs DNAIs DNAIs DNAGs DNAGs OxyAs OxyTs OxyTs OxyA
360	96525	96544	GTGAGGAGTGA TTAAATACC	ASO- 0440	OxyGs OxyTs OxyGs DNAAs DNAGs DNAGs DNAAs DNAGs DNAGs DNAGs DNAAs DNAIs DNAGs DNAAs DNAAs DNAAs DNAIs DNAGs DNAGs OxyMCs OxyMC
361	96798	96817	GACTTTATAAC AATAGTACT	ASO- 0441	OxyGs OxyAs OxyMCs DNAGs DNAGs DNAGs DNAAs DNAIs DNAAs DNAAs DNAGs DNAAs DNAAs DNAGs DNAGs DNAGs OxyTs OxyAs OxyMCs OxyT
362	97132	97151	GCATCTTAGAA TTGTCTGC	ASO- 0442	OxyGs DNAGs DNAAs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAAs DNAGs DNAIs DNAGs
363	97133	97151	GCATCTTAGAA TTGTCTGC	ASO- 0442	OxyGs OxyMCs OxyAs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAAs DNAGs
364	97147	97163	AGGATTATTAG	ASO-	OxyAs OxyGs DNAGs DNAAs DNAIs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs
			GGCATC	0443	DNAGs DNAGs OxyMCs OxyAs OxyTs OxyMC
365	97969	97988	ATGTTTAAAGA GGTACTGA	ASO- 0444	OxyAs OxyTs OxyGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs
366	98248	98264	GTTATGGAGAC AGGGAT	ASO- 0445	OxyGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs OxyGs OxyGs OxyAs OxyT
367	98254	98271	GAATTTTGTAT GGAGAC	ASO- 0446	OxyGs OxyAs OxyAs OxyTs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs OxyAs OxyGs OxyAs OxyMC
368	98912	98931	AGTGTCTTAAT AAATCAGCC	ASO- 0447	OxyAs OxyGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAAs DNAAs DNAAs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs
369	99114	99131	TTTGGAAATAG TTTTGAC	ASO- 0448	OxyTs OxyTs OxyTs OxyGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs OxyTs OxyGs OxyAs OxyMC
370	99504	99522	AATATTCTTCT TGATTTT	ASO- 0449	OxyAs OxyAs OxyTs OxyAs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs OxyTs OxyTs OxyTs OxyT
371	99506	99524	TTAATATCTTC TTGATT	ASO- 0450	OxyTs OxyTs OxyAs OxyAs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs OxyGs OxyAs OxyTs OxyT
372	99980	99996	TAGTTCAACAA TCTAAT	ASO- 0451	OxyTs OxyAs OxyGs OxyTs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs OxyTs OxyAs OxyAs OxyT
373	100155	100173	TTTCTAGTTTCT GATGATC	ASO- 0452	OxyTs OxyTs OxyTs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs OxyGs OxyAs OxyTs OxyMC
374	100155	100174	CTTCTAGTTTC TGATGATC	ASO- 0453	OxyMCs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs
375	100156	100173	TTTCTAGTTTCT GATGAT	ASO- 0454	OxyTs OxyTs OxyTs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs OxyTs OxyGs OxyAs OxyT
376	100156	100174	CTTCTAGTTTC TGATGAT	ASO- 0455	OxyMCs OxyTs OxyTs OxyTs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs
377	100156	100175	TCTTTCTAGTTT CTGATGAT	ASO- 0456	OxyTs OxyMCs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs
378	100207	100223	GTTCTGACCAA TATTAG	ASO- 0457	OxyGs OxyTs OxyTs OxyMCs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAAs DNAGs DNAGs DNAGs OxyTs OxyAs OxyG
379	100299	100317	AAAGTTATAAT ATTCTAG	ASO- 0458	OxyAs OxyAs OxyAs OxyGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs OxyMCs OxyTs OxyAs OxyG
380	100520	100538	TATTTATCTTT AAATTAC	ASO- 0459	OxyTs OxyAs OxyTs OxyTs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs OxyTs OxyTs OxyAs OxyMC
381	100773	100789	TGAGACCTTAT ATTATT	ASO- 0460	OxyTs OxyGs OxyAs OxyGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAAs DNAGs OxyTs OxyAs OxyTs OxyT
382	101632	101649	GTTTCTTATTT CATCAC	ASO- 0461	OxyGs OxyTs OxyTs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs OxyTs OxyMCs OxyAs OxyMC
383	101749	101767	AACAATAAAAT	ASO-	OxyAs OxyAs OxyMCs OxyAs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs

			GAGGGAG	0462	DNAIs DNAIs DNAgs DNAAs DNAgs OxyGs OxyGs OxyAs OxyG
384	101988	102007	GAATGATATAG GTGAATTTG	ASO-0033	OxyGs OxyAs OxyAs OxyTs DNAgs DNAAs DNAts DNAAs DNAts DNAAs DNAAs DNAgs DNAgs DNAts DNAts DNAAs DNAgs
436	102094	102111	CAGAGTTGTTT TGTTCTC	ASO-0565	OxyMCs OxyAs DNAgs DNAAs DNAgs DNAIs DNAts
437	102432	102448	AGTTATCAGT GTGGGC	ASO-0566	OxyAs DNAgs DNAgs DNAts
438	102681	102700	AACAATAACA ACITTCCTGC	ASO-0567	OxyAs OxyAs OxyMCs DNAAs DNAAs DNAAs DNAts
439	102859	102875	TTATAAGTTTA GTCTG	ASO-0568	OxyTs OxyTs OxyTs OxyAs DNAts
440	103247	103286	ATATTGGTCTG TTTTGTTC	ASO-0569	OxyAs DNAts
441	103680	103708	AAATCGTCTTT ACATGAA	ASO-0570	OxyAs OxyAs OxyTs DNAts
442	103682	103711	TTAAATCGTT CTTFCATG	ASO-0034	OxyTs OxyTs OxyAs OxyAs DNAAs DNAAs DNAts
443	103695	103712	TTAAATCGTT CTTAC	ASO-0571	OxyTs OxyTs OxyTs OxyAs DNAAs DNAAs DNAts
444	104211	104228	AGTTGGTTTAA AATGTGT	ASO-0572	OxyAs OxyGs OxyTs OxyTs DNAts
445	104304	104321	TTCCAAATTTTC CACTAA	ASO-0573	OxyTs OxyTs OxyMCs DNAts
446	104608	104625	ATTATTGGT GTTTTGT	ASO-0574	OxyAs OxyTs OxyTs OxyAs DNAts
447	112262	112280	GCATACATAAT TATTTGTC	ASO-0575	OxyGs OxyMCs OxyAs OxyTs DNAAs DNAts
448	112263	112282	TTGCATACATA ATTATTTGT	ASO-0035	OxyTs OxyTs OxyTs OxyAs DNAts
449	112345	112361	ATTCTTAGCTT GTATGT	ASO-0576	OxyAs OxyTs OxyTs OxyMCs DNAts
450	112542	112559	TTATTCTCAATC AAGTTT	ASO-0577	OxyTs OxyTs OxyAs DNAts
451	113328	113344	CTTTAGTGAC AGAATG	ASO-0578	OxyMCs OxyTs OxyTs DNAts
452	113563	113570	TCATCATTCTG TCTATCG	ASO-0579	OxyTs OxyMCs OxyAs DNAts
453	113768	113786	GTTGGATTATT	ASO-	OxyGs OxyTs OxyTs OxyGs DNAgs DNAAs DNAts
			ATTGTAA	0580	DNAAs DNAts DNAts OxyGs OxyTs OxyAs OxyA
454	114111	114127	GACCAGAAGAT GTAATT	ASO-0581	OxyGs OxyAs OxyMCs OxyMCs DNAts
455	114576	114594	AAGCAGTTTAT TTCTTTA	ASO-0582	OxyAs OxyAs OxyGs OxyMCs DNAAs DNAgs DNAts
456	114692	114710	TAGATTTATAA GGATTGTA	ASO-0036	OxyTs OxyAs OxyGs OxyAs DNAts
457	114694	114710	TAGATTTATAA GGATTG	ASO-0583	OxyTs OxyAs OxyGs OxyAs DNAts
458	115587	115606	AGGTACAATAA TAAACAAGA	ASO-0584	OxyAs OxyGs OxyGs OxyTs DNAts
459	115589	115606	AGGTACAATAA TAAACAA	ASO-0585	OxyAs OxyGs OxyGs OxyTs DNAts
460	115944	115960	AGATGTTAAGG AAGGTC	ASO-0586	OxyGs OxyGs OxyTs DNAts
461	116188	116206	AATCCATGACA TTATTGA	ASO-0587	OxyAs OxyAs OxyTs OxyMCs DNAts
462	116499	116516	ATGAAGTTTCT GTGGCTG	ASO-0588	OxyAs OxyTs DNAts
463	116502	116519	TTTATGAAGTTT CTGTGG	ASO-0588	OxyTs OxyTs OxyTs DNAts
464	117064	117079	GCATTAGGGAG TTCAG	ASO-0590	OxyGs OxyMCs OxyAs OxyTs DNAts
465	117289	117285	CATTAGACCTA GAATTG	ASO-0591	OxyMCs OxyAs OxyTs OxyTs DNAts
466	117601	117618	AAGTTTAAAG TAAGAGC	ASO-0592	OxyAs OxyAs OxyGs OxyTs DNAts
467	117904	117921	GTCTTATATTAC ATCAAA	ASO-0593	OxyGs OxyTs OxyMCs OxyTs DNAts
468	119540	119556	AATTGAGGGAC AGGTAG	ASO-0594	OxyAs OxyAs DNAts
469	119776	119795	AATCTGCCATT TTATCAAGG	ASO-0595	OxyAs OxyAs DNAts
470	119780	119799	CAAGAATCTGC CATTTTATC	ASO-0037	OxyMCs OxyAs OxyAs DNAts
471	119782	119799	CAAGAATCTGC CATTTTA	ASO-0596	OxyMCs OxyAs OxyAs DNAts
472	120301	120317	TTACTGGGAAT	ASO-	OxyTs OxyTs OxyAs OxyMCs DNAts



			TCATTCAT	0633	DNAIs DNAIs DNAcs DNAAs DNAIs DNAIs DNAcs OxyAs OxyT
511	131832	131851	CTAATTCAAAT CACTATACT	ASO- 0634	OxyMCs OxyTs OxyAs OxyAs DNAIs DNAIs DNAcs DNAAs DNAAs DNAIs DNAcs DNAAs DNAcs DNAIs DNAAs OxyTs OxyAs OxyMCs OxyT
528	132531	132549	ATTAACGTACA AAAGGTAA	ASO- 0667	OxyAs OxyTs OxyTs OxyAs DNAAs DNAcs DNAIs DNAcs DNAAs DNAAs DNAAs DNAAs DNAAs DNAcs OxyGs OxyTs OxyAs OxyA
529	132640	132657	AGAAGCTAAGG TAATAAC	ASO- 0668	OxyAs OxyGs OxyAs OxyAs DNAcs DNAcs DNAIs DNAAs DNAAs DNAcs DNAcs DNAIs DNAAs DNAAs OxyTs OxyAs OxyAs OxyMC
530	132771	132790	AATAATGAGGA AGAACTGT	ASO- 0669	OxyAs OxyAs OxyTs OxyAs DNAAs DNAIs DNAcs DNAAs DNAcs DNAcs DNAAs DNAAs DNAcs DNAAs DNAAs DNAAs OxyMCs OxyTs OxyGs OxyT
531	133229	133245	GTCTTGATTAT GTAAT	ASO- 0670	OxyGs OxyTs OxyMCs OxyTs DNAIs DNAcs DNAIs DNAAs DNAIs DNAIs DNAAs DNAIs DNAcs OxyTs OxyAs OxyAs OxyT
532	133232	133250	AGAAAGTCTTG TATTATGT	ASO- 1807	OxyAs OxyGs OxyAs DNAAs DNAAs DNAcs DNAIs DNAcs DNAIs DNAcs DNAIs DNAAs DNAIs DNAIs OxyAs OxyTs OxyGs OxyT
533	133234	133251	AAGAAAGTCTT GTATTAT	ASO- 0671	OxyAs OxyAs OxyTs OxyAs DNAAs DNAAs DNAcs DNAAs DNAcs DNAIs DNAIs DNAcs DNAcs DNAAs OxyTs OxyTs OxyAs OxyT
534	133897	133914	TAATTATATTTA TCTGCT	ASO- 0672	OxyTs OxyAs OxyAs OxyTs DNAIs DNAAs DNAIs DNAAs DNAIs DNAIs DNAIs DNAAs DNAAs DNAcs OxyTs OxyGs OxyMCs OxyT
535	134184	134201	GATGGTGAAAA GGGCATT	ASO- 0673	OxyGs OxyAs DNAIs DNAcs DNAcs DNAIs DNAcs DNAAs DNAAs DNAAs DNAAs DNAcs DNAcs DNAcs OxyMCs OxyAs OxyTs OxyT
536	134612	134629	ATTTGGACTT CTTAATA	ASO- 0674	OxyAs OxyTs OxyTs OxyTs DNAIs DNAcs DNAcs DNAAs DNAAs DNAIs DNAIs DNAcs DNAIs DNAIs OxyAs OxyAs OxyTs OxyA
537	135040	135057	AGAAGGGCAAT TTAATTT	ASO- 0675	OxyAs OxyGs OxyAs OxyAs DNAcs DNAcs DNAcs DNAAs DNAcs DNAAs DNAIs DNAIs DNAIs DNAAs OxyAs OxyTs OxyTs OxyT
538	137687	137704	TATGTAACAGG TAAAGAA	ASO- 0676	OxyTs OxyAs OxyTs OxyGs DNAIs DNAAs DNAAs DNAcs DNAAs DNAcs DNAcs DNAIs DNAAs DNAAs OxyAs OxyGs OxyAs OxyA
539	137765	137784	GTAATTTAAG GAAATAGG	ASO- 0677	OxyGs OxyTs OxyAs OxyAs DNAAs DNAIs DNAIs DNAIs DNAAs DNAAs DNAcs DNAcs DNAAs DNAAs DNAAs OxyTs OxyAs OxyGs OxyG
540	137766	137785	AGTAAATTTAA GGAAATAG	ASO- 0677	OxyAs OxyGs OxyTs OxyAs DNAAs DNAAs DNAIs DNAIs DNAIs DNAAs DNAAs DNAcs DNAcs DNAAs DNAAs DNAAs OxyAs OxyTs OxyAs OxyG
541	138145	138164	TATGTTTTAATT AGTAAATA	ASO- 0678	OxyTs OxyAs OxyTs OxyGs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAAs DNAAs DNAIs DNAAs DNAAs DNAAs DNAAs DNAAs OxyAs OxyAs OxyA
542	138583	138602	AATAAGTAATA ATGACTACA	ASO- 0679	OxyAs OxyAs OxyTs OxyAs DNAAs DNAcs DNAIs DNAAs DNAAs DNAIs DNAAs DNAAs DNAIs DNAcs DNAAs DNAcs OxyTs OxyAs OxyMCs OxyA
543	138827	138845	TGGATTAAGAA AAGTATG	ASO- 0680	OxyTs OxyGs OxyGs OxyAs DNAIs DNAIs DNAAs DNAAs DNAAs DNAAs DNAAs DNAAs DNAAs DNAcs DNAIs OxyGs OxyAs OxyTs OxyG
544	139004	139021	TTATTTGCTATT GATTAG	ASO- 0681	OxyTs OxyTs OxyAs OxyTs DNAIs DNAIs DNAcs DNAcs DNAIs DNAAs DNAIs DNAIs DNAcs DNAAs OxyTs OxyTs OxyAs OxyG
545	139581	139600	TTTTATCCAGT	ASO-	OxyTs DNAIs DNAIs DNAIs DNAAs DNAIs DNAAs DNAcs DNAcs DNAAs DNAcs
			AAACCAGG	0682	DNAIs DNAAs DNAAs DNAAs DNAcs DNAcs OxyAs OxyGs OxyG
546	139584	139600	TTTTATCCAGT AAACC	ASO- 0683	OxyTs OxyTs OxyTs OxyTs DNAAs DNAIs DNAAs DNAcs DNAcs DNAAs DNAcs DNAIs DNAAs OxyAs OxyAs OxyMCs OxyMC
547	139987	140005	GTTTTAACTAAA TGAACATA	ASO- 0684	OxyGs OxyTs OxyTs OxyTs DNAIs DNAAs DNAAs DNAcs DNAIs DNAAs DNAAs DNAAs DNAAs DNAcs DNAAs DNAAs OxyAs OxyMCs OxyTs OxyA
548	140122	140139	TCTGGATTATT GGCTTTG	ASO- 0685	OxyTs OxyMCs DNAIs DNAcs DNAcs DNAAs DNAIs DNAIs DNAAs DNAIs DNAIs DNAcs DNAcs DNAcs DNAIs OxyTs OxyTs OxyG
549	140637	140654	TAATTAAGTTTT CTTCT	ASO- 0686	OxyTs OxyAs OxyTs OxyTs DNAIs DNAAs DNAAs DNAcs DNAcs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs OxyMCs OxyMCs OxyT
550	140777	140794	CTTGTGATTTTA AGTGT	ASO- 0687	OxyMCs OxyTs OxyTs DNAcs DNAIs DNAcs DNAAs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAAs DNAAs DNAcs OxyTs OxyGs OxyTs OxyT
551	141074	141093	TTAAGAACCA AATTAAGA	ASO- 0688	OxyTs OxyTs OxyTs OxyAs DNAAs DNAcs DNAAs DNAAs DNAAs DNAAs DNAAs DNAAs DNAAs DNAIs DNAIs DNAIs OxyAs OxyAs OxyGs OxyA
552	141457	141474	AGTTATTCAAAT TGCTTA	ASO- 0689	OxyTs OxyGs OxyTs DNAIs DNAAs DNAIs DNAIs DNAcs DNAAs DNAAs DNAAs DNAIs DNAIs DNAcs OxyMCs OxyTs OxyTs OxyA
553	141767	141783	AGGAGGTGTTA ACTATG	ASO- 0690	OxyAs OxyGs DNAcs DNAAs DNAcs DNAcs DNAIs DNAcs DNAIs DNAIs DNAAs DNAAs DNAcs OxyTs OxyAs OxyTs OxyG
554	142032	142050	TAAGATTGCTG AAGAGAG	ASO- 0691	OxyTs OxyAs OxyAs DNAcs DNAAs DNAIs DNAIs DNAcs DNAAs DNAAs DNAAs DNAAs DNAAs DNAAs DNAAs DNAcs OxyAs OxyGs OxyAs OxyG
555	142043	142059	AGTAGAGGGTA AGATTG	ASO- 0691	OxyAs OxyGs OxyTs DNAAs DNAcs DNAAs DNAcs DNAcs DNAAs DNAAs DNAIs DNAAs DNAAs DNAcs OxyAs OxyTs OxyTs OxyG
556	142601	142618	ATTTCTGTGTTT CTACCC	ASO- 0692	OxyAs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAcs DNAIs DNAcs DNAAs DNAIs DNAIs DNAIs DNAcs DNAIs DNAAs DNAAs OxyMCs OxyMC
557	142938	142955	AGGAAGTTATA ATGAATG	ASO- 0693	OxyAs OxyGs OxyGs OxyAs DNAAs DNAcs DNAIs DNAIs DNAAs DNAAs DNAAs DNAAs DNAIs DNAcs DNAcs OxyAs OxyAs OxyTs OxyG
558	143358	143377	TGTGAGTTTAA AATCCTAAT	ASO- 0694	OxyTs OxyGs OxyTs OxyGs DNAAs DNAcs DNAIs DNAIs DNAIs DNAAs DNAAs DNAAs DNAAs DNAIs DNAcs DNAcs OxyTs OxyAs OxyAs OxyT
559	143511	143527	TTGTAACTTAC TACCA	ASO- 0695	OxyTs OxyTs OxyTs OxyGs DNAIs DNAAs DNAAs DNAcs DNAIs DNAIs DNAAs DNAAs DNAcs DNAAs OxyMCs OxyMCs OxyA
560	143828	143847	TTACATTTCTAC ATTCCTGG	ASO- 0696	OxyTs DNAIs DNAAs DNAcs DNAAs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAAs DNAcs DNAAs DNAIs DNAIs DNAcs DNAcs DNAcs OxyGs OxyG
561	144042	144059	ATTAAGGTAA CTATTGC	ASO- 0697	OxyAs OxyTs OxyTs OxyAs DNAAs DNAAs DNAcs DNAcs DNAIs DNAAs DNAAs DNAcs DNAIs DNAAs OxyTs OxyTs OxyGs OxyMC
562	144407	144422	GTCTATCTTAC TGATC	ASO- 0698	OxyGs OxyTs OxyMCs OxyTs DNAAs DNAIs DNAcs DNAIs DNAIs DNAAs DNAAs DNAIs DNAcs OxyTs OxyAs OxyMC
563	144870	144889	TATCATTTGTTT TATGAATT	ASO- 0699	OxyTs OxyAs OxyTs OxyMCs DNAAs DNAIs DNAIs DNAIs DNAAs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAAs DNAcs DNAcs OxyAs OxyAs OxyTs OxyT
564	145080	145107	ATAGATTTAGT	ASO-	OxyAs OxyTs OxyAs OxyGs DNAAs DNAIs DNAIs DNAIs DNAAs DNAcs DNAIs

			AATATCT	0700	DNAAs DNAAs DNAts OxyAs OxyTs OxyMCs OxyT
565	145328	145344	AGTGGGAGATA TGATCA	ASO- 0701	OxyAs OxyGs OxyTs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAAs DNAts DNAs DNAs OxyTs OxyMCs OxyA
566	145632	145649	AAAGAAAGTTA CTGGATC	ASO- 0702	OxyAs OxyAs OxyAs OxyGs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAAs DNAts DNAs DNAs OxyTs OxyMC
567	146064	146081	TGGGAGTTTGA TTAGCTG	ASO- 0703	OxyTs OxyGs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAs DNAs OxyMCs OxyTs OxyG
568	146200	146217	GAATAGAAATA TAGACAG	ASO- 0704	OxyGs OxyAs OxyTs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAs DNAs OxyAs OxyMCs OxyAs OxyG
569	146424	146443	AAAGCACTGAA AACTAAGTT	ASO- 0705	OxyAs OxyAs OxyAs OxyGs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAs DNAAs DNAs DNAs DNAts DNAs DNAs OxyAs OxyGs OxyT
570	146833	146849	GTAGTTGGATT TGTTTC	ASO- 0706	OxyGs DNAts DNAs DNAs DNAts DNAts DNAs DNAs DNAs DNAts DNAs OxyGs OxyTs OxyTs OxyMC
571	146843	146860	CAAAGATTGAG GTAGTTG	ASO- 0042	OxyMCs OxyAs OxyAs OxyAs DNAs DNAs DNAts DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs OxyGs OxyTs OxyTs OxyG
572	146922	146938	AATCATGTTT GTCAGC	ASO- 0707	OxyAs OxyAs OxyTs OxyMCs DNAs DNAts DNAts DNAs DNAts DNAts DNAs OxyAs OxyGs OxyMC
573	147980	147978	GAGTAGGAATA TTAAACT	ASO- 0708	OxyGs OxyAs OxyGs OxyTs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAts DNAs DNAs OxyAs OxyMCs OxyT
574	148347	148364	GCTATAATTTT GAGGGTA	ASO- 0709	OxyGs OxyMCs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs OxyTs OxyAs OxyTs DNAts DNAts
575	148501	148518	TTGTGAGGGT AAAATAA	ASO- 0710	OxyTs OxyTs OxyTs OxyGs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyAs OxyTs OxyAs OxyA
576	149240	149258	ATAATACATTTT GGCAGTC	ASO- 0711	OxyAs OxyTs OxyAs OxyAs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAts DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs OxyTs OxyMC
577	149261	149279	AAACATTGAG AAAACAGG	ASO- 0712	OxyAs OxyAs OxyAs OxyMCs DNAs DNAts DNAts DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyMCs OxyAs OxyGs OxyG
578	149892	149910	TTCCACTCTCT TATTTAA	ASO- 0713	OxyTs OxyTs OxyMCs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAts DNAts DNAs DNAts DNAts OxyTs OxyTs OxyAs OxyA
579	150255	150272	TCCATTCACTT ATTAATA	ASO- 0714	OxyTs OxyMCs OxyMCs OxyAs DNAts DNAts DNAs DNAs DNAts DNAs DNAts DNAts OxyAs OxyAs OxyTs OxyA
580	150696	150713	AAAGAGTTTGG TTTGATG	ASO- 0715	OxyAs OxyAs OxyAs OxyGs DNAs DNAs DNAts DNAts DNAts DNAs DNAs DNAts OxyGs OxyAs OxyTs OxyG
581	151007	151026	ATATTTTATAAG TCTTGCAT	ASO- 0716	OxyAs OxyTs OxyAs OxyTs DNAts DNAts DNAts DNAs DNAs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAts DNAs DNAs DNAs
582	151090	151109	ATATTTTATCTT TATTTACT	ASO- 0717	OxyAs OxyTs OxyAs OxyTs DNAts DNAts DNAts DNAs DNAts DNAts DNAs DNAts DNAts OxyTs OxyAs OxyMCs OxyT
583	151379	151398	CTTATCATCTA	ASO-	OxyMCs DNAts DNAts DNAts DNAs DNAts DNAs DNAts DNAs DNAts DNAts DNAts
			ATCCATC	0043	DNAAs DNAAs DNAts DNAts DNAs OxyMCs OxyAs OxyTs OxyMC
584	151387	151404	TCTGTGCTTTA TCATCTA	ASO- 0718	OxyTs OxyMCs DNAts DNAs DNAs DNAts DNAs DNAs DNAts DNAts DNAs DNAs DNAs DNAts DNAts DNAts DNAs
585	151841	151859	TTTTAGCTTCA GGTGATCA	ASO- 0719	OxyTs OxyTs DNAts DNAts DNAs DNAs DNAs DNAts DNAts DNAts DNAs DNAs OxyAs OxyMCs OxyA
586	151842	151860	ATTTTAGCTTCA GGTGATC	ASO- 0720	OxyAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAts OxyGs OxyTs OxyAs OxyMC
587	152436	152455	TGGTTGAGATT AAATGAGAT	ASO- 0721	OxyTs OxyGs DNAs DNAs DNAts DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyAs OxyGs OxyAs OxyT
588	152678	152697	ATTGTGTTATA CCTATTCCA	ASO- 0722	OxyAs DNAts DNAts DNAs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAts DNAs OxyMCs OxyA
589	152683	152700	AAAATGTTGTT ATACCTA	ASO- 0723	OxyAs OxyAs OxyAs OxyAs DNAts DNAts DNAs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyAs OxyAs OxyA
590	152708	152726	TGGCACTAGAA AAAAATA	ASO- 0724	OxyTs OxyMCs OxyGs OxyMCs DNAs DNAs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyAs OxyTs OxyAs OxyA
591	152709	152726	TGGCACTAGAA AAAAATA	ASO- 0725	OxyTs OxyMCs OxyGs OxyMCs DNAs DNAs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyAs OxyAs OxyTs OxyA
592	152709	152727	GTCGCACTAGA AAAAATA	ASO- 0726	OxyGs OxyTs OxyMCs OxyGs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs OxyAs OxyAs OxyTs OxyA
593	152708	152728	AGTCGCACTAG AAAAATA	ASO- 0727	OxyAs OxyGs OxyTs OxyMCs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyAs OxyAs OxyTs OxyA
594	152712	152731	TGAAGTCGCAC TAGAAAAA	ASO- 0728	OxyTs OxyGs OxyAs OxyAs DNAs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyAs OxyAs OxyAs OxyA
595	152713	152731	TGAAGTCGCAC TAGAAAAA	ASO- 0729	OxyTs OxyGs OxyAs OxyAs DNAs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyAs OxyAs OxyAs OxyA
596	152713	152732	ATGAAGTCGCA CTAGAAAA	ASO- 0730	OxyAs OxyTs OxyGs OxyAs DNAs DNAs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyAs OxyAs OxyAs OxyA
597	152714	152731	TGAAGTCGCAC TAGAAAA	ASO- 0731	OxyTs OxyGs OxyAs OxyAs DNAs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyAs OxyAs OxyAs OxyA
598	152714	152732	ATGAAGTCGCA CTAGAAAA	ASO- 0732	OxyAs OxyTs OxyGs OxyAs DNAs DNAs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyAs OxyAs OxyAs OxyA
599	152714	152733	CATGAAGTCGC ACTAGAAAA	ASO- 0733	OxyMCs OxyAs OxyTs OxyGs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyAs OxyAs OxyAs OxyA
600	152715	152730	GAAGTCGCACT AGAAA	ASO- 0734	OxyGs OxyAs OxyAs OxyGs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAts DNAs DNAs OxyGs OxyAs OxyAs OxyA
601	152715	152731	TGAAGTCGCAC TAGAAA	ASO- 0735	OxyTs OxyGs OxyAs OxyAs DNAs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyGs OxyAs OxyAs OxyA
602	152715	152732	ATGAAGTCGCA	ASO-	OxyAs OxyTs OxyGs OxyAs DNAs DNAs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs

			CTAGAAA	0736	DNAAs DNAcs DNAts DNAAs OxyGs OxyAs OxyA
603	152715	152733	CATGAAGTCGC ACTAGAAA	ASO- 0737	OxyMCs OxyAs OxyTs DNAGs DNAAs DNAGs DNAts DNAmcs DNAGs DNAcs DNAAs DNAcs DNAts DNAAs OxyGs OxyAs OxyA
604	152716	152731	TGAAGTCGCAC TAGAA	ASO- 0738	OxyTs OxyGs OxyAs OxyAs DNAGs DNAts DNAmcs DNAGs DNAcs DNAAs DNAcs DNAts DNAAs OxyGs OxyAs OxyA
605	152716	152732	ATGAAGTCGCA CTAGAA	ASO- 0739	OxyAs OxyTs OxyGs OxyAs DNAAs DNAGs DNAts DNAmcs DNAGs DNAcs DNAAs DNAGs DNAts DNAAs OxyGs OxyAs OxyA
606	152716	152733	CATGAAGTCGC ACTAGAA	ASO- 0740	OxyMCs OxyAs OxyTs DNAGs DNAAs DNAGs DNAts DNAmcs DNAGs DNAcs DNAAs DNAcs DNAts DNAAs OxyGs OxyAs OxyA
607	152760	152777	CAAATCAAACA CCAAGTA	ASO- 0741	OxyMCs OxyAs OxyAs OxyAs DNAts DNAcs DNAAs DNAAs DNAAs DNAcs DNAAs DNAcs DNAts DNAAs OxyAs OxyGs OxyA
608	152760	152778	ACAATCAAAC ACCAAGTA	ASO- 0742	OxyAs OxyMCs OxyAs OxyAs DNAAs DNAts DNAcs DNAAs DNAAs DNAAs DNAGs DNAAs DNAcs DNAcs DNAAs DNAAs OxyGs OxyTs OxyA
609	152761	152779	TACAATCAAAA CACCAGT	ASO- 0743	OxyTs OxyAs OxyMCs OxyAs DNAGs DNAAs DNAGs DNAts DNAmcs DNAGs DNAAs DNAcs DNAAs DNAcs DNAcs OxyAs OxyAs OxyGs OxyT
610	152761	152780	TTACAAATCAA ACACCAGT	ASO- 0744	OxyTs OxyTs OxyAs OxyMCs DNAAs DNAAs DNAts DNAGs DNAts DNAGs DNAAs DNAAs DNAcs DNAts DNAGs DNAts DNAGs DNAts DNAGs DNAts
611	152763	152782	ACTTACAAATC AAACACCA	ASO- 0745	OxyAs OxyMCs DNAts DNAts DNAAs DNAGs DNAAs DNAGs DNAts DNAcs DNAAs DNAAs DNAAs DNAcs DNAAs OxyMCs OxyMCs OxyAs OxyA
612	152764	152782	ACTTACAAATC AAACACCA	ASO- 0746	OxyAs OxyMCs DNAts DNAts DNAAs DNAGs DNAAs DNAGs DNAts DNAcs DNAAs DNAAs DNAAs DNAcs OxyAs OxyMCs OxyMCs OxyA
613	152764	152783	TACTTCAAAT CAAACCCA	ASO- 0747	OxyTs OxyAs OxyMCs DNAts DNAts DNAAs DNAGs DNAAs DNAGs DNAts DNAGs DNAAs DNAAs DNAAs DNAcs OxyAs OxyMCs OxyMCs OxyA
614	152765	152782	ACTTACAAATC AAACACC	ASO- 0748	OxyAs OxyMCs OxyTs OxyTs DNAGs DNAts DNAGs DNAts DNAGs DNAts DNAcs DNAGs DNAAs DNAAs DNAGs DNAGs OxyAs OxyMCs OxyMC
615	152765	152783	TACTTCAAAT CAAACACC	ASO- 0749	OxyTs OxyAs OxyMCs DNAts DNAts DNAAs DNAGs DNAAs DNAGs DNAts DNAGs DNAAs DNAAs DNAAs OxyMCs OxyAs OxyMCs OxyMC
616	152765	152784	ATACTTCAAAT CAAACACC	ASO- 0750	OxyAs OxyTs OxyAs OxyMCs DNAts DNAts DNAAs DNAGs DNAAs DNAAs DNAts DNAGs DNAAs DNAAs DNAAs DNAGs OxyAs OxyMCs OxyMC
617	152766	152783	TACTTCAAAT CAAACACC	ASO- 0751	OxyTs OxyAs OxyMCs OxyTs DNAts DNAGs DNAts DNAGs DNAts DNAGs DNAts DNAGs DNAAs DNAAs OxyAs OxyMCs OxyAs OxyMC
618	152766	152784	ATACTTCAAAT CAAACACC	ASO- 0752	OxyAs OxyTs OxyAs OxyMCs DNAts DNAts DNAAs DNAGs DNAAs DNAGs DNAAs DNAts DNAGs DNAAs DNAAs OxyAs OxyMCs OxyAs OxyMC
619	152766	152785	TATACTTCAAAA TCAAACAC	ASO- 0753	OxyTs OxyAs OxyTs OxyAs DNAGs DNAts DNAts DNAAs DNAGs DNAts DNAAs DNAts DNAGs DNAAs DNAAs OxyAs OxyMCs OxyAs OxyMC
620	152767	152785	TATACTTCAAAA TCAAACA	ASO- 0754	OxyTs OxyAs OxyTs OxyAs DNAGs DNAts DNAts DNAAs DNAGs DNAts DNAAs DNAts DNAGs DNAAs OxyAs OxyAs OxyMCs OxyA
621	152767	152786	ATATACTTACAA	ASO-	OxyAs OxyTs OxyAs OxyTs DNAAs DNAGs DNAts DNAts DNAAs DNAGs DNAAs
			ATCAAACA	0755	DNAAs DNAAs DNAts DNAGs DNAAs OxyAs OxyAs OxyMCs OxyA
622	153220	153238	CATTATTTCC TTCATTC	ASO- 0756	OxyMCs OxyAs DNAts DNAts DNAGs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAGs DNAcs DNAts DNAts DNAGs DNAAs OxyTs OxyTs OxyMC
623	153520	153536	TTCTCTATAATT GGATC	ASO- 0757	OxyTs OxyTs OxyMCs OxyTs DNAGs DNAts DNAGs DNAts DNAGs DNAts DNAGs DNAGs OxyGs OxyAs OxyTs OxyMC
624	153964	153983	AGTTGTAATTT CATTCCTTT	ASO- 0758	OxyAs DNAGs DNAts DNAts DNAGs DNAts DNAGs DNAts DNAts DNAts DNAGs DNAGs DNAts DNAts DNAGs DNAGs OxyMCs OxyTs OxyT
625	153968	153985	CCAGTTGTAAT TTCATT	ASO- 0759	OxyMCs OxyAs OxyAs OxyGs DNAts DNAts DNAGs DNAts DNAGs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAGs OxyAs OxyTs OxyT
626	154743	154761	TCAAACATTGG AAAGGAAG	ASO- 0760	OxyTs OxyMCs OxyAs OxyAs DNAAs DNAGs DNAAs DNAts DNAts DNAGs DNAGs DNAGs DNAAs DNAGs DNAGs OxyGs OxyAs OxyAs OxyG
627	154745	154761	TCAAACATTGG AAAGGA	ASO- 0761	OxyTs OxyMCs OxyAs OxyAs DNAGs DNAGs DNAAs DNAts DNAts DNAGs DNAGs DNAAs DNAAs DNAAs OxyGs OxyGs OxyA
628	155365	155384	GACAGAACAAT AATAAATTA	ASO- 0762	OxyGs OxyAs OxyMCs OxyAs DNAGs DNAAs DNAGs DNAts DNAGs DNAts DNAts DNAGs DNAAs DNAts DNAGs DNAAs OxyAs OxyTs OxyTs OxyA
629	155396	155415	CAGAGGAAAGA ATTAGACAA	ASO- 0763	OxyMCs OxyAs OxyGs OxyAs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAts DNAts DNAGs DNAGs OxyAs OxyMCs OxyAs OxyA
630	155941	155959	AGATAATCAAC AGGCAGCA	ASO- 0764	OxyAs DNAGs DNAAs DNAts DNAGs DNAGs DNAts DNAGs DNAts DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs OxyGs OxyMCs OxyA
631	155942	155960	AAGATAATCAA CAGGCAGC	ASO- 0044	OxyAs DNAAs DNAGs DNAAs DNAts DNAGs DNAGs DNAts DNAGs DNAts DNAAs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs OxyMCs OxyAs OxyGs OxyMC
632	155943	155959	AGATAATCAAC AGGCAG	ASO- 0765	OxyAs OxyGs DNAAs DNAts DNAGs DNAAs DNAts DNAGs DNAts DNAGs DNAAs DNAGs OxyGs OxyMCs OxyAs OxyG
633	156515	156532	GTTAATCTCT TCTTGT	ASO- 0766	OxyGs OxyTs DNAts DNAGs DNAAs DNAts DNAGs DNAts DNAGs DNAts DNAts DNAGs DNAts DNAts OxyGs OxyTs OxyT
634	156666	156682	TTCCATAAGT CAATTC	ASO- 0767	OxyTs OxyTs OxyTs OxyMCs DNAGs DNAGs DNAts DNAGs DNAGs DNAGs DNAts DNAGs DNAAs OxyAs OxyTs OxyTs OxyMC
635	157021	157039	ATGACTGTGGA AAACTGGC	ASO- 0768	OxyAs DNAts DNAGs DNAAs DNAGs DNAts DNAGs DNAts DNAGs DNAts DNAAs DNAAs DNAAs DNAGs DNAGs DNAts OxyGs OxyGs OxyMC
636	157447	157465	TTTATTAATCTC ATTACT	ASO- 0769	OxyTs OxyTs OxyTs OxyAs DNAts DNAts DNAGs DNAGs DNAts DNAGs DNAGs DNAGs DNAts DNAts OxyTs OxyAs OxyMCs OxyT
637	157735	157753	CAAGTAGTTAT TTTATCTC	ASO- 0770	OxyMCs OxyAs OxyAs OxyGs DNAts DNAGs DNAGs DNAts DNAts DNAGs DNAts DNAts DNAts DNAGs DNAts OxyMCs OxyTs OxyMC
638	157738	157756	ATCAAGTAGT TATTTTA	ASO- 0771	OxyAs OxyTs OxyTs OxyMCs DNAAs DNAAs DNAGs DNAts DNAGs DNAGs DNAts DNAts DNAGs DNAts OxyTs OxyTs OxyTs OxyA
639	159291	159308	CAATTTGCTGT TCTATA	ASO- 0772	OxyMCs OxyAs DNAAs DNAts DNAts DNAts DNAGs DNAGs DNAts DNAts DNAts DNAGs DNAGs DNAts DNAAs OxyTs OxyA
640	159834	159851	ACACTATTTTA	ASO-	OxyAs OxyMCs OxyAs OxyMCs DNAts DNAGs DNAts DNAts DNAts DNAts



			AGAATCTTA	0808	DNAAs DNAGs DNAAs DNAAs DNAts OxyMCs OxyTs OxyA
679	172117	172136	AGATGGAAATA TTTAAAGCC	ASO- 0809	OxyAs OxyGs DNAAs DNAts DNAGs DNAGs DNAAs DNAts DNAs DNAAs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs
680	172259	172275	GAACGTGTTTA GATATC	ASO- 0810	OxyGs OxyAs OxyAs OxyMCs DNAts DNAGs DNAts DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs
681	172675	172691	AGACTATATGA AGGTGA	ASO- 0811	OxyAs OxyGs OxyAs DNAs DNAts DNAs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAAs DNAGs OxyGs OxyTs OxyGs OxyA
682	173063	173080	ATAAATTAATTC ATGGTA	ASO- 0812	OxyAs OxyTs OxyAs OxyAs DNAs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyGs OxyGs OxyTs OxyA
683	173092	173108	ATAGTTGGTAA TATAGA	ASO- 0813	OxyAs OxyTs OxyAs OxyGs DNAts DNAts DNAGs DNAGs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs OxyTs OxyAs OxyGs OxyA
684	173465	173482	TTCATTTCTTA AAACGT	ASO- 0814	OxyTs OxyTs OxyTs OxyMCs DNAs DNAts DNAts DNAts DNAs DNAts DNAAs DNAs DNAs OxyAs OxyMCs OxyGs OxyT
685	173893	173911	AGGGTTGAATA GTTTTCAG	ASO- 0815	OxyAs OxyGs OxyGs DNAGs DNAts DNAts DNAGs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAGs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAs DNAs OxyAs OxyG
686	173986	174004	CAGATCAGTAG GTTTCTTT	ASO- 0816	OxyMCs OxyAs DNAGs DNAs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAts DNAts DNAs OxyTs OxyT
687	173988	174004	CAGATCAGTAG GTTTCT	ASO- 0816	OxyMCs OxyAs OxyGs DNAs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAGs DNAGs DNAts DNAts DNAts OxyMCs OxyT
688	174336	174352	CTGAAGGATTC AGGTTG	ASO- 0817	OxyMCs OxyTs OxyGs OxyAs DNAs DNAGs DNAGs DNAs DNAs DNAs DNAGs DNAs DNAGs DNAGs DNAts OxyTs OxyG
689	174679	174695	TATATGCTTGT CAGTTT	ASO- 0818	OxyTs OxyAs OxyTs OxyAs DNAts DNAGs DNAs DNAts DNAts DNAts DNAs DNAs DNAs OxyTs OxyTs OxyT
690	174862	174879	TATTTTACAGTT GTTTAT	ASO- 0819	OxyTs OxyAs OxyTs OxyTs DNAts DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAGs DNAts OxyTs OxyMCs OxyAs OxyT
691	175112	175128	GCTGTTATAG TAATAA	ASO- 0820	OxyGs OxyMCs OxyTs OxyGs DNAGs DNAts DNAts DNAs DNAs DNAs DNAGs DNAts DNAs OxyAs OxyTs OxyAs OxyA
692	175638	175656	TGATGTAAGCC TGGAAGCTG	ASO- 0821	OxyTs OxyAs OxyAs DNAts DNAGs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAGs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyTs OxyG
693	175647	175663	GTAAGAATGAT GTAAGC	ASO- 0822	OxyGs OxyTs OxyAs OxyAs DNAGs DNAs DNAs DNAts DNAGs DNAs DNAs DNAGs DNAts OxyAs OxyAs OxyGs OxyMC
703	176315	176332	ATGACTGAATT AAATATG	ASO- 0842	OxyAs OxyTs OxyGs OxyAs DNAs DNAts DNAGs DNAs DNAs DNAts DNAts DNAAs DNAs DNAs OxyTs OxyAs OxyTs OxyG
704	176730	176747	GTGCATTAAT TATCTAT	ASO- 0843	OxyGs OxyTs OxyGs OxyMCs DNAs DNAts DNAts DNAs DNAs DNAs DNAts DNAts DNAs DNAts DNAs DNAs OxyTs OxyAs OxyT
705	177165	177183	GCTACATATA TGAGGAAA	ASO- 0844	OxyGs OxyMCs OxyTs OxyAs DNAs DNAs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAGs DNAs DNAGs OxyGs OxyAs OxyAs OxyA
706	177458	177477	TGGTTTATGCA	ASO-	OxyTs OxyGs DNAGs DNAts DNAts DNAts DNAs DNAs DNAGs DNAs DNAs
			GGAAGAAGA	0845	DNAAs DNAGs DNAAs DNAs DNAGs DNAs DNAs OxyGs OxyA
707	177808	177825	AAAGGGATAAT TAAGTGA	ASO- 0846	OxyAs OxyAs OxyAs OxyGs DNAGs DNAGs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAts DNAs DNAs OxyGs OxyTs OxyGs OxyA
708	177919	177935	TTAATCATTGG CTGGGG	ASO- 0847	OxyTs DNAts DNAs DNAs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAGs OxyGs OxyGs OxyG
709	178222	178238	GTTTAACTTATA TACAG	ASO- 0848	OxyGs OxyTs OxyTs OxyTs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAts DNAs DNAts DNAAs DNAts OxyAs OxyMCs OxyAs OxyG
710	178648	178665	GAATTTGAATA AAAGCCT	ASO- 0849	OxyAs OxyAs OxyAs OxyTs DNAts DNAts DNAGs DNAs DNAs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyAs OxyGs OxyMCs OxyMC
711	178649	178667	AAGAATTTGAA TAAAGCC	ASO- 0849	OxyAs OxyAs OxyGs OxyAs DNAs DNAts DNAts DNAts DNAs DNAs DNAs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs OxyAs OxyGs OxyMCs OxyMC
712	178802	178820	ATGCTAAATTT ATCTTGA	ASO- 0850	OxyAs OxyTs OxyGs OxyMCs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAs DNAts DNAs DNAts OxyTs OxyGs OxyA
713	178822	178839	CTAATTTAAAT TGCTGC	ASO- 0850	OxyMCs OxyTs OxyAs DNAs DNAts DNAts DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAts DNAGs OxyMCs OxyTs OxyGs OxyMC
714	178822	178840	TCTAATTTAAA TTGCTGC	ASO- 0851	OxyTs OxyMCs DNAts DNAs DNAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAs DNAs DNAs DNAts DNAts DNAGs OxyMCs OxyTs OxyGs OxyMC
715	178822	178841	TTCTAATTTAA ATTGCTGC	ASO- 0851	OxyTs OxyTs DNAs DNAts DNAs DNAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAs DNAs DNAs DNAts DNAts DNAts DNAGs OxyMCs OxyTs OxyGs OxyMC
716	178823	178841	TTCTAATTTAA ATTGCTGC	ASO- 0852	OxyTs OxyTs OxyMCs OxyTs DNAs DNAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAs DNAs DNAs DNAts DNAts DNAts OxyGs OxyMCs OxyTs OxyG
717	178823	178842	CTTCTAATTTA AATTGCTG	ASO- 0852	OxyMCs OxyTs OxyTs OxyMCs DNAts DNAs DNAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAts DNAGs OxyMCs OxyTs OxyG
718	178824	178842	CTTCTAATTTA AATTGCT	ASO- 0853	OxyMCs OxyTs OxyTs DNAs DNAts DNAs DNAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAts OxyTs OxyGs OxyMCs OxyT
719	178824	178843	GCTTCTAATTT AAATGCT	ASO- 0854	OxyGs OxyMCs DNAts DNAts DNAs DNAts DNAs DNAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAs DNAs DNAs DNAts DNAts OxyGs OxyMCs OxyT
720	178825	178843	GCTTCTAATTT AAATGCT	ASO- 0855	OxyGs OxyMCs DNAts DNAts DNAs DNAts DNAs DNAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs OxyTs OxyTs OxyGs OxyMC
721	179111	179127	TTATAAGCTTTA GACAG	ASO- 0856	OxyTs OxyTs OxyAs OxyTs DNAs DNAs DNAGs DNAs DNAts DNAts DNAts DNAAs DNAGs OxyAs OxyMCs OxyAs OxyG
722	179547	179565	TTAACCTGAAT TTATTGAG	ASO- 0857	OxyTs OxyTs OxyAs OxyAs DNAs DNAs DNAts DNAGs DNAs DNAs DNAts DNAts DNAts DNAs DNAts OxyTs OxyGs OxyAs OxyG
723	179651	179667	ATGAATAGGAT AGGGGT	ASO- 0858	OxyAs OxyTs DNAGs DNAs DNAs DNAts DNAs DNAs DNAts DNAts DNAts DNAs DNAGs OxyGs OxyGs OxyGs OxyT
724	180041	180058	AGTCAGATAAT TCAATTA	ASO- 0859	OxyAs OxyGs OxyTs OxyMCs DNAs DNAGs DNAs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAts DNAts DNAs DNAs OxyAs OxyTs OxyTs OxyA
725	180075	180092	AGCTATATTA	ASO-	OxyAs OxyGs OxyMCs OxyTs DNAs DNAts DNAs DNAts DNAts DNAs

			GTAAGG	0860	DNAAs DNAgs DNAlS DNAGs OxyAs OxyAs OxyAs OxyG
726	180768	180785	TTAATAAGG AGGTAG	ASO- 0861	OxyTs OxyTs OxyAs OxyAs DNAlS DNAGs DNAlS DNAAs DNAGs DNAGs DNAAs DNAGs OxyGs OxyTs OxyAs OxyG
727	180774	180793	TAATTTTATTA ATAAGGA	ASO- 0862	OxyTs OxyAs OxyAs OxyTs DNAlS DNAlS DNAlS DNAGs DNAlS DNAlS DNAAs DNAlS DNAGs DNAlS DNAGs DNAlS OxyTs OxyAs OxyG
728	181169	181188	AGATTATCAGG ATTAATGA	ASO- 0863	OxyAs OxyGs OxyAs OxyTs DNAlS DNAGs DNAlS DNAGs DNAGs DNAGs DNAAs DNAlS DNAlS DNAGs DNAGs DNAGs OxyTs OxyGs OxyA
729	181170	181188	AGATTATCAGG ATTAATG	ASO- 0864	OxyAs OxyGs OxyAs OxyTs DNAlS DNAGs DNAlS DNAGs DNAGs DNAGs DNAAs DNAlS DNAlS DNAGs OxyAs OxyAs OxyTs OxyG
730	181774	181791	CCATGACCTTA TTAATGA	ASO- 0865	OxyMCs OxyMCs OxyAs DNAlS DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAlS DNAlS DNAAs DNAlS DNAlS DNAGs DNAGs OxyTs OxyGs OxyA
731	181775	181791	CCATGACCTTA TTAATG	ASO- 0866	OxyMCs OxyMCs OxyAs OxyTs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAlS DNAlS DNAAs DNAlS DNAlS DNAGs DNAGs OxyTs OxyG
732	182679	182698	AAATTGTTGCT TCTCATC	ASO- 0867	OxyAs OxyAs OxyAs DNAlS DNAlS DNAGs DNAlS DNAlS DNAGs DNAGs DNAlS DNAlS DNAGs DNAlS OxyMCs OxyAs OxyTs OxyMC
733	182784	182780	TTTGGAGACT AAGCTA	ASO- 0868	OxyTs OxyTs OxyTs DNAlS DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAlS DNAAs DNAGs DNAGs OxyMCs OxyTs OxyA
734	183386	183405	TTCATATCAGTT CAAAATGA	ASO- 0869	OxyTs OxyTs OxyMCs OxyAs DNAlS DNAGs DNAlS DNAGs DNAGs DNAlS DNAlS DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs OxyAs OxyTs OxyGs OxyA
735	183560	183576	ATTGTCAGGAT TGGTTC	ASO- 0870	OxyAs OxyTs DNAlS DNAGs DNAlS DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAlS DNAlS DNAGs DNAGs DNAGs OxyTs OxyG
736	183578	183595	TATTTGGTTATT TGTGAG	ASO- 0871	OxyTs OxyAs OxyTs DNAlS DNAlS DNAGs DNAGs DNAlS DNAlS DNAGs DNAlS DNAlS DNAGs OxyTs OxyGs OxyAs OxyG
737	184119	184136	ATTTGCATAAAT GTTGTG	ASO- 0872	OxyAs OxyTs OxyTs OxyTs DNAGs DNAGs DNAGs DNAlS DNAGs DNAGs DNAlS DNAGs DNAlS OxyTs OxyGs OxyTs OxyG
738	184370	184387	CCTTGATTTTT GTCTGTT	ASO- 0873	OxyMCs OxyMCs DNAlS DNAlS DNAGs DNAlS DNAGs DNAlS DNAlS DNAlS DNAGs DNAlS DNAGs DNAlS DNAGs OxyTs OxyT
739	184697	184714	TTAAAAGTTTAT CAGCTT	ASO- 0874	OxyTs OxyTs OxyAs OxyAs DNAGs DNAGs DNAGs DNAlS DNAlS DNAlS DNAlS DNAGs DNAGs OxyGs OxyMCs OxyTs OxyT
740	184958	184975	TTGTTTAGTATT CATTTC	ASO- 0875	OxyTs OxyTs OxyGs OxyTs DNAlS DNAlS DNAGs DNAGs DNAlS DNAlS DNAlS DNAlS DNAGs DNAGs OxyTs OxyTs OxyTs OxyMC
741	185161	185177	GAGGCTAGAAT AATTTG	ASO- 0876	OxyGs OxyAs OxyGs OxyGs DNAGs DNAlS DNAGs DNAGs DNAGs DNAlS DNAAs DNAGs OxyTs OxyTs OxyTs OxyG
742	185516	185533	ACAATGAAGAA TAGTATA	ASO- 0877	OxyAs OxyMCs OxyAs OxyAs DNAlS DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAAs DNAlS DNAGs DNAGs OxyTs OxyAs OxyTs OxyA
743	186088	186104	TGTGAATAAAA GTGCAT	ASO- 0878	OxyTs OxyGs OxyTs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAlS DNAGs DNAGs DNAGs DNAlS OxyGs OxyMCs OxyAs OxyT
744	186089	186105	TTGTGGAATAA	ASO- 0879	OxyTs OxyTs OxyGs OxyTs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAlS DNAGs DNAAs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs
			AGTGCA	0878	DNAAs DNAGs DNAlS OxyGs OxyMCs OxyA
745	186480	186499	TACTTTAAATTT CTCTGAAT	ASO- 0879	OxyTs OxyAs OxyMCs OxyTs DNAlS DNAlS DNAGs DNAGs DNAGs DNAlS DNAlS DNAGs DNAlS DNAGs DNAlS OxyGs OxyAs OxyAs OxyT
746	186769	186787	TATTCTACTGAT TTGCTGT	ASO- 0880	OxyTs OxyAs DNAlS DNAlS DNAGs DNAlS DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAlS DNAlS DNAlS DNAGs DNAGs DNAlS OxyTs
747	186804	186820	TGTAGGCTGTT AAACTA	ASO- 0881	OxyTs OxyGs OxyTs OxyAs DNAGs DNAGs DNAGs DNAlS DNAGs DNAlS DNAAs DNAGs DNAGs DNAGs OxyTs OxyA
748	187540	187559	ATTTGATTCAT AAATAGCA	ASO- 0882	OxyAs OxyTs DNAlS DNAlS DNAGs DNAGs DNAlS DNAlS DNAlS DNAlS DNAlS DNAGs DNAGs DNAGs DNAlS OxyAs OxyGs OxyMCs OxyA
749	187541	187559	ATTTGATTCAT AAATAGC	ASO- 0883	OxyAs OxyTs OxyTs DNAlS DNAGs DNAGs DNAlS DNAlS DNAlS DNAlS DNAlS DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs OxyTs OxyAs OxyGs OxyMC
750	187620	187638	TACAATATATT CTTCACA	ASO- 0884	OxyTs OxyAs OxyMCs OxyAs DNAGs DNAGs DNAlS DNAGs DNAlS DNAGs DNAlS DNAlS DNAGs DNAlS DNAlS OxyMCs OxyAs OxyMCs OxyA
751	187629	187647	TCTCCTTTCTA CAAATATA	ASO- 0885	OxyMCs OxyTs DNAlS DNAGs DNAlS DNAGs DNAlS DNAlS DNAlS DNAlS DNAlS DNAGs DNAGs DNAGs DNAlS OxyAs OxyTs OxyA
752	188596	188612	GTTGTTTGAGG TAATCT	ASO- 0886	OxyGs OxyTs OxyTs DNAGs DNAlS DNAlS DNAlS DNAGs DNAGs DNAGs DNAlS DNAGs OxyAs OxyTs OxyMCs OxyT
753	188820	188839	AGGACTGGACT TAATCATT	ASO- 0887	OxyAs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAlS DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAlS DNAlS DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs OxyMCs OxyAs OxyTs OxyT
754	188823	188839	AGGACTGGACT TAATAC	ASO- 0888	OxyAs OxyGs OxyGs OxyAs DNAGs DNAlS DNAGs DNAGs DNAGs DNAlS DNAlS DNAGs DNAGs DNAlS OxyAs OxyMC
755	189485	189502	ACACTGGAATG AAATTTT	ASO- 0889	OxyAs OxyMCs OxyAs OxyMCs DNAlS DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAlS DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs OxyTs OxyTs OxyTs OxyT
756	189696	189715	ATAAGAATTTGT GTTGATAAA	ASO- 0890	OxyAs OxyTs OxyAs OxyAs DNAGs DNAGs DNAGs DNAlS DNAlS DNAlS DNAlS DNAGs DNAlS DNAGs DNAGs OxyTs OxyAs OxyAs OxyA
757	189905	189921	CCTAATTCCTG AAAGAT	ASO- 0891	OxyMCs OxyMCs DNAlS DNAGs DNAGs DNAlS DNAlS DNAlS DNAlS DNAlS DNAGs DNAGs DNAGs OxyAs OxyGs OxyAs OxyT
758	190098	190115	CTAGTTATCTAT CTGTAT	ASO- 0892	OxyMCs OxyTs OxyAs DNAGs DNAlS DNAlS DNAGs DNAlS DNAlS DNAlS DNAlS DNAGs DNAlS DNAGs OxyTs OxyAs OxyT
759	190985	191003	ATAAGAACCAA ACAACCTCA	ASO- 0893	OxyAs OxyTs OxyAs OxyAs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAAs DNAGs DNAGs DNAGs OxyMCs OxyTs OxyMCs OxyA
760	191733	191752	TGTTGTTAATT AAGTTCAT	ASO- 0894	OxyTs OxyGs OxyTs OxyTs DNAGs DNAlS DNAlS DNAlS DNAlS DNAlS DNAlS DNAGs DNAGs DNAGs DNAlS OxyMCs OxyAs OxyT
761	191737	191754	AATGTTGTTTAA TTAAGT	ASO- 0895	OxyAs OxyAs OxyTs OxyGs DNAlS DNAlS DNAGs DNAlS DNAlS DNAlS DNAGs DNAlS DNAlS OxyAs OxyAs OxyGs OxyT
762	191854	191873	TAAATTTGAGC AAAGAGATG	ASO- 0896	OxyTs OxyAs OxyAs OxyAs DNAlS DNAlS DNAlS DNAGs DNAGs DNAGs DNAAs DNAGs DNAGs DNAGs DNAGs OxyGs OxyAs OxyTs OxyG
763	191863	191880	AAAGGAATAAA	ASO-	OxyAs OxyAs OxyAs OxyGs DNAGs DNAGs DNAGs DNAlS DNAGs DNAGs

			TTTGAGC	0895	DNAIs DNAIs DNAIs OxyGs OxyAs OxyGs OxyMC
764	192452	192471	GTTTGTCTAA TAATCTG	ASO- 0896	OxyGs OxyTs OxyTs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAAs DNAAs DNAIs DNAAs DNAAs DNAAs OxyTs OxyMCs OxyTs OxyG
765	192638	192656	CTTGTGCTTTT GTGTGATA	ASO- 0897	OxyMCs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs
766	192963	192980	GTTGTTAAGTT ACAGAAG	ASO- 0898	OxyGs OxyTs OxyTs OxyGs DNAIs DNAIs DNAAs DNAAs DNAAs DNAIs DNAIs DNAAs DNAAs DNAAs OxyGs OxyAs OxyAs OxyG
767	193072	193091	AATGATGAGTA ATGTTGAGT	ASO- 0899	OxyAs OxyAs OxyTs OxyGs DNAAs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAAs DNAIs
768	193590	193607	ATTCAATATTTG TGCTTT	ASO- 0900	OxyAs OxyTs OxyTs OxyMCs DNAAs DNAAs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs
769	193594	193610	ACCATTCAATA TTTGTG	ASO- 0901	OxyAs OxyMCs OxyMCs OxyAs DNAIs DNAIs DNAIs DNAAs DNAAs DNAIs DNAAs DNAIs DNAIs DNAIs OxyGs OxyTs OxyG
770	194118	194136	TGTAAAATAAA GAGCTAA	ASO- 0902	DNAIs OxyGs OxyTs OxyAs DNAAs DNAAs DNAAs DNAAs DNAIs DNAIs DNAAs DNAAs DNAAs DNAAs
771	194302	194320	GCAAAATGGA TGAAATTT	ASO- 0903	OxyGs OxyMCs OxyAs OxyAs DNAAs DNAIs DNAAs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAAs DNAIs DNAIs DNAIs DNAAs DNAAs DNAAs OxyAs OxyTs OxyT
772	195006	195024	CATTAGTCATT ATCCATC	ASO- 0904	OxyMCs OxyAs DNAIs DNAIs DNAIs DNAAs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAAs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs
773	195355	195373	ATATCTAAATTC CTCTTTC	ASO- 0905	OxyAs OxyTs OxyTs OxyMCs DNAAs DNAAs DNAIs DNAIs DNAIs DNAAs DNAAs DNAIs DNAIs
774	195619	195636	GTAGAGTTGAG TCATTTT	ASO- 0906	OxyGs DNAIs DNAAs DNAIs DNAAs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAAs DNAAs OxyTs OxyTs OxyT
775	195865	195883	TTCTTTTCAATA TTATCTT	ASO- 0907	OxyTs OxyTs OxyMCs OxyTs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAAs DNAAs DNAIs DNAAs DNAIs DNAIs DNAAs DNAAs OxyTs OxyMCs OxyTs OxyT
776	196021	196037	GTAGAGGCTAT TAATGA	ASO- 0908	OxyGs OxyTs OxyAs DNAIs DNAAs DNAAs DNAAs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAAs DNAAs OxyTs OxyGs OxyA
777	196644	196662	TACAACAATT AAAGAGGG	ASO- 0909	OxyTs OxyAs OxyMCs OxyAs DNAAs DNAIs DNAIs DNAAs DNAAs DNAAs DNAIs DNAIs DNAAs DNAAs DNAAs DNAAs DNAAs OxyAs OxyGs OxyGs OxyG
778	196726	196743	TTTGTGAAAGA GACACGG	ASO- 0910	OxyTs OxyTs OxyTs OxyGs DNAIs DNAIs DNAAs DNAAs DNAAs DNAAs DNAAs DNAAs DNAAs DNAAs DNAAs OxyMCs OxyAs OxyGs OxyG
779	197052	197069	AGATGAGGAAT ATGATGG	ASO- 0911	OxyAs OxyGs OxyAs OxyTs DNAIs DNAAs DNAIs DNAIs DNAAs DNAAs DNAIs DNAAs DNAIs DNAIs DNAIs DNAAs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs
780	197054	197073	TATTAGATGAG GAATATGAT	ASO- 0912	OxyTs OxyAs OxyTs OxyTs DNAAs DNAIs DNAIs DNAAs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAAs DNAAs DNAIs DNAAs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs
781	197415	197434	TTGTTTGATTTA AATTTAC	ASO- 0912	OxyTs OxyTs OxyGs OxyTs DNAIs DNAIs DNAIs DNAAs DNAIs DNAIs DNAIs DNAAs DNAAs DNAAs DNAIs DNAIs DNAIs OxyTs OxyMCs OxyAs OxyMC
782	197528	197546	CAATCTTGATTT AATTTTC	ASO- 0913	OxyMCs OxyAs OxyAs OxyTs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAAs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAAs DNAAs DNAIs DNAIs DNAIs OxyTs OxyTs OxyT OxyMC
783	197899	197915	TGATGGAGATA ACTAGT	ASO- 0914	OxyTs OxyGs OxyAs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAAs DNAIs DNAAs DNAAs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAAs
784	198307	198324	TAGTTTGGTGG ATGGTGC	ASO- 0915	OxyTs DNAAs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAAs DNAIs
785	198518	198537	AATGTGTGGGT TTCTTTTCA	ASO- 0916	OxyAs OxyAs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs
786	199058	199077	TATTTAATTTAA TGAATGCC	ASO- 0917	OxyTs OxyAs OxyTs DNAIs DNAIs DNAAs DNAAs DNAAs DNAIs DNAIs DNAAs DNAAs DNAIs DNAIs DNAIs DNAAs DNAAs OxyTs OxyGs OxyMCs OxyMC
787	199070	199088	ATATATGGCTT TATTTAAT	ASO- 0918	OxyAs OxyTs OxyAs OxyTs DNAAs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAAs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs
788	199524	199540	ATTGAGGTAAG TCTAGA	ASO- 0919	OxyAs OxyTs OxyTs DNAIs DNAAs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAAs DNAAs DNAIs DNAIs
789	199581	199599	TTATCTAAAATC TTATTTA	ASO- 0920	OxyTs OxyAs OxyTs OxyTs DNAIs DNAIs DNAIs DNAAs DNAAs DNAAs DNAAs DNAAs DNAIs DNAIs DNAIs DNAAs OxyTs OxyTs OxyTs OxyA
790	199858	199875	AATGTTTATT GTATGTG	ASO- 0921	OxyAs OxyAs OxyTs OxyGs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAAs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAAs OxyTs OxyGs OxyTs OxyG
791	200729	200745	CTACAGGGACT TACAAG	ASO- 0922	OxyMCs OxyTs OxyAs OxyMCs DNAAs DNAIs DNAIs DNAIs DNAAs DNAAs DNAIs DNAIs DNAAs DNAAs OxyAs OxyAs OxyG
792	200739	200756	ATATTTTATTAC TACAGG	ASO- 0923	OxyAs OxyTs OxyAs OxyTs DNAIs DNAIs DNAIs DNAAs DNAAs DNAAs DNAAs DNAAs DNAIs DNAAs OxyMCs OxyAs OxyGs OxyG
793	200989	201007	GAGAGGAGAG AATAATGAA	ASO- 0924	OxyGs OxyAs OxyGs OxyAs DNAIs DNAIs DNAAs DNAAs DNAAs DNAAs DNAAs DNAAs DNAAs DNAIs DNAAs DNAAs DNAAs OxyTs OxyGs OxyAs OxyA
794	201836	201855	TACTGTACTG TTGATCC	ASO- 0925	OxyTs DNAAs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAAs DNAAs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAAs DNAAs OxyTs OxyMCs OxyMC
795	201843	201862	GAGGAGATACT GTTACTGTT	ASO- 0925	OxyGs OxyAs DNAIs DNAIs DNAAs DNAAs DNAAs DNAAs DNAAs DNAAs DNAIs DNAAs DNAIs DNAIs DNAAs DNAAs DNAIs DNAIs DNAAs DNAAs DNAIs DNAIs
796	202054	202073	TTCTAACATATT TCTAATCA	ASO- 0926	OxyTs OxyTs OxyMCs OxyTs DNAAs DNAAs DNAAs DNAAs DNAAs DNAIs DNAAs DNAIs DNAIs DNAIs DNAAs DNAAs DNAAs DNAAs OxyTs OxyMCs OxyA
797	202186	202204	TAATTCATCTAA AAGTTAG	ASO- 0927	OxyTs OxyAs OxyAs OxyTs DNAIs DNAIs DNAAs DNAIs DNAIs DNAAs DNAAs DNAAs DNAAs DNAAs DNAAs DNAAs OxyTs OxyTs OxyAs OxyG
798	202670	202687	TATTAECTATTG GAATTC	ASO- 0928	OxyTs OxyAs OxyTs OxyTs DNAAs DNAAs DNAAs DNAIs DNAAs DNAIs DNAIs DNAAs DNAAs DNAAs OxyAs OxyTs OxyTs OxyMC
799	202673	202690	ATGTATTAECTA TTGGAA	ASO- 0929	OxyAs OxyTs OxyGs OxyTs DNAAs DNAIs DNAIs DNAAs DNAAs DNAAs DNAAs DNAAs DNAIs DNAIs DNAIs OxyGs OxyGs OxyAs OxyA
800	203349	203368	ATATCAGGGAC TTCAGTATC	ASO- 0930	OxyAs OxyTs OxyAs DNAIs DNAIs DNAAs DNAAs DNAAs DNAAs DNAAs DNAAs DNAIs DNAIs DNAIs DNAAs DNAAs DNAIs DNAAs DNAAs OxyTs OxyMC
801	203606	203623	TTTTAATCTTGG	ASO-	OxyTs OxyTs OxyTs OxyTs DNAAs DNAAs DNAIs DNAIs DNAAs DNAIs DNAIs







			ATACA	1032	DNAcs DNAas DNAts DNAs OxyMCs OxyA
916	213593	213609	CTACAGGCGGA CATACA	ASO- 1033	OxymCs DNAts DNAs DNacs DNAs DNags DNags DNAmcs DNags DNags DNAas DNacs DNAas OxyTs OxyAs OxyMCs OxyA
917	213593	213610	TCTACAGGCGG ACATACA	ASO- 1034	OxyTs OxymCs DNAts DNAs DNacs DNAs DNags DNags DNAmcs DNags DNags DNAs DNacs DNAs DNAs DNAs OxyMCs OxyA
918	213594	213610	TCTACAGGCGG ACATAC	ASO- 1035	OxyTs OxymCs DNAts DNAs DNacs DNAs DNags DNags DNAmcs DNags DNags DNAs DNacs OxyAs OxyTs OxyAs OxyMC
919	213595	213610	TCTACAGGCGG ACATA	ASO- 1036	OxyTs OxymCs DNAts DNAs DNacs DNAs DNags DNags DNAmcs DNags DNags DNAs OxyMCs OxyAs OxyTs OxyA
920	213597	213612	AATCTACAGGC GGACA	ASO- 1037	OxyAs OxyAs OxyTs DNacs DNAts DNAs DNacs DNAs DNags DNags DNAmcs DNags OxyGs OxyAs OxyMCs OxyA
921	213597	213613	AAATCTACAGG CGGACA	ASO- 1038	OxyAs OxyAs OxyAs DNAts DNacs DNAts DNAs DNacs DNAs DNags DNags DNAmcs DNags OxyGs OxyAs OxyMCs OxyA
922	213598	213612	AATCTACAGGC GGAC	ASO- 1039	OxyAs OxyAs OxyTs OxymCs DNAts DNAs DNacs DNAs DNags DNags DNAmcs DNags OxyGs OxyAs OxyMC
923	213612	213629	ACAGAAGTGGT GTTTAA	ASO- 1040	OxyAs OxymCs OxyAs OxyGs DNAs DNAs DNags DNAts DNags DNags DNAts DNags DNAts DNAts OxyTs OxyAs OxyA
924	213612	213630	AACAGAAGTGG TGTTTAA	ASO- 1041	OxyAs OxyAs OxymCs OxyAs DNags DNAs DNAs DNags DNAts DNags DNags DNAts DNags DNAts DNAts OxyTs OxyAs OxyA
925	213613	213630	AACAGAAGTGG TGTTTAA	ASO- 1042	OxyAs OxyAs OxymCs OxyAs DNags DNAs DNAs DNags DNAts DNags DNags DNAts DNags DNAts OxyTs OxyTs OxyAs OxyA
926	213626	213944	TGGTTATAAAT CTTCCAG	ASO- 1043	OxyTs DNags DNags DNAts DNAts DNAs DNAs DNags DNAs DNAs DNAts DNAts DNags DNAts DNAts OxymCs OxymCs OxyAs OxyG
927	213927	213944	TGGTTATAAAT CTTCCA	ASO- 1044	OxyTs OxyGs DNags DNAts DNAts DNAs DNAs DNAts DNAs DNAs DNAts DNAts DNacs DNAts DNAts OxymCs OxymCs OxyA
928	213927	213945	CTGGTTATAAA TTCTTCCA	ASO- 1045	OxymCs DNAts DNags DNags DNAts DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAts DNacs DNAts OxyTs OxymCs OxymCs OxyA
929	213927	213946	CCTGGTTATAA ATTCTTCCA	ASO- 1046	OxymCs DNacs DNAts DNags DNags DNAts DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAts DNacs DNAts DNAts DNacs OxymCs OxyA
930	213928	213945	CTGGTTATAAA TTCTTCC	ASO- 1047	OxymCs OxyTs DNags DNags DNAts DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAts DNacs OxyTs OxyTs OxymCs OxyMC
931	213928	213946	CCTGGTTATAA ATTCTTCC	ASO- 1048	OxymCs DNacs DNAts DNags DNags DNAts DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAts DNacs OxyTs OxyTs OxymCs OxyMC
932	213929	213946	CCTGGTTATAA ATTCTTC	ASO- 1049	OxymCs OxymCs DNAts DNags DNags DNAts DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAts OxymCs OxyTs OxyTs OxyMC
933	213929	213947	TCCTGGTTATA AATTCTTC	ASO- 1050	OxyTs OxymCs OxymCs DNAts DNags DNags DNAts DNAts DNAs DNAs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAts DNAts DNacs OxyTs OxyTs OxyMC
934	213929	213948	TTCTGGTTAT	ASO-	OxyTs OxyTs OxymCs DNacs DNAts DNags DNags DNAts DNAts DNAs DNAts
			AAATTCTTC	1051	DNAs DNAs DNAs DNAts DNAts DNacs OxyTs OxyTs OxymC
935	213930	213947	TCCTGGTTATA AATTCTTC	ASO- 1052	OxyTs OxymCs OxymCs DNAts DNags DNags DNAts DNAts DNAs DNAs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAts DNAts OxymCs OxyTs OxyT
936	213930	213948	TTCTGGTTAT AAATTCTTC	ASO- 1053	OxyTs OxyTs OxymCs DNacs DNAts DNags DNags DNAts DNAts DNAs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAts DNAts OxyTs OxymCs OxyTs OxyT
937	213930	213949	TTCTGGTTA TAAATTCTTC	ASO- 1054	OxyTs OxyTs OxyTs OxymCs DNacs DNAts DNags DNags DNAts DNAts DNAs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAts DNAts OxymCs OxyTs OxyT
938	213931	213948	TTCTGGTTAT AAATTCTTC	ASO- 1055	OxyTs OxyTs OxymCs OxymCs DNAts DNags DNags DNAts DNAts DNAs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAts DNAts OxymCs OxyT
939	213931	213949	TTCTGGTTA TAAATTCTTC	ASO- 1056	OxyTs OxyTs OxyTs OxymCs DNacs DNAts DNags DNags DNAts DNAts DNAs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAts OxyTs OxymCs OxyT
940	213931	213950	ATTTCTGGTT ATAAATTCTTC	ASO- 1057	OxyAs OxyTs OxyTs OxyTs DNacs DNacs DNAts DNags DNags DNAts DNAts DNAs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAts OxyTs OxymCs OxyT
941	213932	213948	TTCTGGTTAT AAATTCTTC	ASO- 1058	OxyTs OxyTs OxymCs OxymCs DNAts DNags DNags DNAts DNAts DNAs DNAts DNAs DNAs OxyAs OxyTs OxyTs OxyMC
942	213932	213949	TTCTGGTTA TAAATTCTTC	ASO- 1059	OxyTs OxyTs OxyTs OxymCs DNacs DNAts DNags DNags DNAts DNAts DNAs DNAts DNAs DNAs DNAs OxyAs OxyTs OxyT OxyMC
943	213932	213950	ATTTCTGGTT ATAAATTCTTC	ASO- 1060	OxyAs OxyTs OxyTs OxyTs DNacs DNacs DNAts DNags DNags DNAts DNAts DNAs DNAts DNAs DNAs DNAs OxyAs OxyTs OxyT OxyMC
944	213932	213951	CATTTCTGGT TATAAATTCTTC	ASO- 1061	OxymCs OxyAs OxyTs OxyTs DNAts DNacs DNacs DNAts DNags DNags DNAts DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyTs OxyTs OxyMC
945	213933	213951	CATTTCTGGT TATAAATF	ASO- 1062	OxymCs OxyAs OxyTs OxyTs DNAts DNacs DNacs DNAts DNags DNags DNAts DNAts DNAs DNAs DNAs OxyAs OxyAs OxyTs OxyT
946	213933	213952	TCATTTCTGG TTATAAATF	ASO- 1063	OxyTs OxymCs OxyAs DNAts DNAts DNAts DNacs DNacs DNAts DNags DNags DNAts DNAts DNags DNAts DNAs OxyAs OxyAs OxyTs OxyT
947	213934	213951	CATTTCTGGT TATAAATF	ASO- 1064	OxymCs OxyAs OxyTs OxyTs DNAts DNacs DNacs DNAts DNags DNags DNAts DNAts DNAs DNAs DNAts OxyAs OxyAs OxyAs OxyT
948	213934	213952	TCATTTCTGG TTATAAATF	ASO- 1065	OxyTs OxymCs OxyAs OxyTs DNAts DNAts DNacs DNacs DNAts DNags DNags DNAts DNAts DNags DNAts OxyAs OxyAs OxyAs OxyT
949	214149	214165	CACTGTCTGTA TACCCT	ASO- 1066	OxymCs DNAs DNacs DNAts DNags DNAts DNacs DNAts DNags DNAts DNAs DNAts DNAs DNAs DNacs DNacs OxymCs OxyT
950	214152	214169	CACTCACTGTC TGTATAC	ASO- 1067	OxymCs OxyAs OxymCs DNAts DNags DNags DNAs DNacs DNAts DNags DNAts DNacs DNAts DNags DNAts DNAs DNAts OxyAs OxyMC
951	214152	214170	ACACTCACTGT CTGTATAC	ASO- 1068	OxyAs OxymCs OxyAs DNacs DNAts DNacs DNAs DNAs DNAts DNags DNAts DNacs DNAts DNags DNAts DNAs DNAts OxyAs OxyMC
952	214153	214169	CACTCACTGTC TGTATA	ASO- 1069	OxymCs OxyAs OxymCs DNAts DNacs DNAs DNacs DNAts DNags DNAts DNacs DNAts DNags DNAts DNAs OxyTs OxyA
953	214159	214175	AGCTTACTACTC	ASO-	OxyAs DNags DNacs DNAts DNAts DNAs DNacs DNAs DNacs DNAts DNacs

			ACTGTC	1070	DNAAs DNACs DNAts DNAGs OxyTs OxyMC
954	214160	214176	AAGCTTACACT CACTGT	ASO- 1071	OxyAs OxyAs OxyGs DNACs DNAts DNAts DNAts DNAs DNAGs DNAs DNACs DNAts DNACs DNAs DNAs DNAts DNAts OxyGs OxyT
955	214163	214178	CAAAGCTTACA CTCAC	ASO- 1072	OxyMCs OxyMCs OxyAs OxyAs DNAGs DNACs DNAts DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAts DNAts DNAts OxyAs OxyMC
956	214279	214295	GCATTACTCAC CTTCAG	ASO- 1073	OxyGs OxyMCs DNAs DNAts DNAts DNAs DNAs DNAts DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAts DNAts DNAts OxyAs OxyG
957	214433	214451	TAGAGATGAAA TAAGAGAG	ASO- 1074	OxyTs OxyAs OxyGs OxyAs DNAGs DNAs DNAts DNAts DNAs DNAs DNAs DNAts DNAs DNAs DNAGs OxyAs OxyGs OxyAs OxyG
958	214766	214784	TAATGTTAAGG GAAAGAGA	ASO- 1075	OxyTs OxyAs OxyAs OxyTs DNAGs DNAts DNAts DNAs DNAs DNAGs DNAs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyGs OxyAs OxyGs OxyA
959	214967	214984	TAAGGGTATCA GTAGGCA	ASO- 0071	OxyTs OxyAs OxyAs DNAGs DNAGs DNAGs DNAts DNAs DNAts DNAts DNAs DNAGs DNAts DNAs DNAGs DNAGs OxyMCs OxyA
960	214969	214984	TAAGGGTATCA GTAGG	ASO- 1076	OxyTs OxyAs OxyAs OxyGs DNAGs DNAGs DNAts DNAs DNAs DNAts DNAs DNAGs DNAts DNAs OxyGs OxyG
961	215349	215367	GACTGGAAATA TGGATTTA	ASO- 1077	OxyGs OxyAs OxyMCs OxyTs DNAGs DNAGs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAs DNAts DNAGs DNAGs DNAs OxyTs OxyTs OxyTs OxyA
962	215705	215724	ATATATGTTCA CTTAAAAGG	ASO- 1078	OxyAs OxyTs OxyAs OxyTs DNAs DNAts DNAGs DNAts DNAts DNAts DNAs DNAs DNAs DNAts DNAts DNAs DNAs DNAs OxyAs OxyAs OxyGs OxyG
963	215706	215724	ATATATGTTCA CTTAAAAG	ASO- 1079	OxyTs OxyTs OxyAs OxyTs DNAs DNAts DNAGs DNAs DNAts DNAs DNAs DNAts DNAs DNAts DNAs DNAs OxyAs OxyAs OxyAs OxyG
964	216351	216370	ATCATGGGTAT AAAAGGCAC	ASO- 1080	OxyAs DNAts DNAs DNAs DNAts DNAts DNAGs DNAGs DNAts DNAs DNAs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAGs OxyGs OxyMCs OxyAs OxyMC
965	216411	216429	TTAACTTTACT ATATTGG	ASO- 1081	OxyTs OxyTs OxyTs OxyAs DNAs DNAs DNAts DNAts DNAts DNAs DNAs DNAs DNAts DNAs DNAts DNAs DNAs OxyTs OxyTs OxyGs OxyG
966	216786	216802	ATGTACTTTTG GTTGAC	ASO- 1082	OxyAs OxyTs OxyGs DNAts DNAs DNAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAGs DNAGs DNAts OxyTs OxyGs OxyAs OxyMC
967	216889	216906	ATAGTGATCTT TATTCTG	ASO- 1083	OxyAs OxyTs OxyAs OxyGs DNAts DNAGs DNAs DNAts DNAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAs DNAts DNAts OxyMCs OxyTs OxyG
968	217509	217528	TTACAGGCTTT TAATTCATC	ASO- 1084	OxyTs OxyTs OxyAs OxyMCs DNAs DNAGs DNAGs DNAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAs DNAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAs OxyTs OxyMC
969	217513	217530	CTTTACAGGCT TTTAATT	ASO- 1085	OxyMCs OxyTs OxyTs OxyTs DNAs DNAs DNAs DNAGs DNAGs DNAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAs DNAs OxyTs OxyT
970	217809	217828	ATTTTATTCTTC TTGTCTC	ASO- 1086	OxyAs OxyTs OxyTs OxyTs DNAts DNAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAs DNAts DNAts DNAts DNAGs DNAts DNAs OxyTs OxyMC
971	218208	218225	TTCACAAAAT CCAACAC	ASO- 1087	OxyTs OxyTs OxyMCs OxyAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAs DNAs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs OxyAs OxyMCs OxyAs OxyMC
972	218211	218228	CAATTCACAAA	ASO-	OxyMCs OxyAs OxyAs OxyTs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs
			TATCCAA	1088	DNAAs DNAts DNAs DNAts OxyMCs OxyMCs OxyAs OxyA
973	218876	218893	CCAGATTGTTG TTCATGA	ASO- 1089	OxyMCs DNAs DNAs DNAs DNAGs DNAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAGs DNAts DNAts DNAts DNAs OxyAs OxyTs OxyGs OxyA
974	218981	218997	TTCTGAAATGG GGCTAA	ASO- 1090	OxyTs OxyTs OxyMCs DNAts DNAGs DNAs DNAs DNAts DNAs DNAs DNAGs DNAGs DNAGs OxyMCs OxyTs OxyAs OxyA
975	219839	219857	TATTCCATTCCT GTTTATT	ASO- 1091	OxyTs OxyAs OxyTs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAts DNAts DNAs DNAts DNAGs DNAts DNAts DNAts DNAs OxyTs OxyT
976	219917	219936	TATGTGGCTATA AGTTGCAA	ASO- 0072	OxyTs OxyAs DNAts DNAs DNAGs DNAts DNAGs DNAs DNAs DNAts DNAs DNAs DNAGs DNAts DNAts DNAts OxyGs OxyMCs OxyAs OxyA
977	219976	219992	TGTGTGGAAAT AATGCC	ASO- 1092	OxyTs DNAs DNAts DNAGs DNAts DNAGs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAts DNAs DNAs OxyTs OxyGs OxyMCs OxyMC
978	220130	220147	TCTGTCACTTA TCTTTTG	ASO- 1093	OxyTs OxyMCs DNAts DNAGs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAts DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAts OxyTs OxyG
979	220732	220751	TTGGGAGATAA AATAACTCA	ASO- 1094	OxyTs OxyTs OxyGs OxyGs DNAGs DNAs DNAGs DNAs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs OxyTs OxyMCs OxyA
980	220735	220752	CTTGGGAGATA AATAAC	ASO- 1095	OxyMCs OxyTs OxyTs OxyGs DNAGs DNAGs DNAs DNAs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyTs OxyAs OxyAs OxyMC
981	220916	220933	CAACAACCATT TATAGCA	ASO- 1096	OxyMCs OxyAs OxyAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAs DNAts DNAts DNAts DNAs DNAts OxyAs OxyGs OxyMCs OxyA
982	220916	220934	TCAACAACCAT TTATAGCA	ASO- 1097	OxyTs OxyMCs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAs DNAts DNAts DNAts DNAs DNAs DNAs OxyGs OxyMCs OxyA
983	220917	220934	TCAACAACCAT TTATAGC	ASO- 1098	OxyTs OxyMCs OxyAs OxyAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAts DNAts DNAs DNAts OxyAs OxyGs OxyMC
984	220917	220935	GTCAACAACCA TTTATAGC	ASO- 1099	OxyGs OxyTs OxyMCs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAts DNAts DNAs DNAts DNAs OxyGs OxyMC
985	220917	220936	TGTCACAACCC ATTTATAGC	ASO- 1100	OxyTs DNAGs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAts DNAts DNAs DNAs DNAs OxyGs OxyMC
986	220918	220935	GTCAACAACCA TTTATAG	ASO- 1101	OxyGs OxyTs OxyMCs OxyAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAts DNAts DNAs OxyTs OxyAs OxyG
987	220918	220936	TGTCACAACCC ATTTATAG	ASO- 1102	OxyTs OxyGs OxyTs OxyMCs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAts DNAts DNAs DNAs DNAts OxyAs OxyG
988	220918	220937	GTGTCAACAAC CATTTATAG	ASO- 1103	OxyGs DNAts DNAGs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAts DNAts DNAs DNAs OxyTs OxyG
989	220919	220936	TGTCACAACCC ATTTATA	ASO- 1104	OxyTs OxyGs OxyTs OxyMCs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAts DNAts DNAs DNAs OxyTs OxyA
990	220919	220937	GTGTCAACAAC CATTTATA	ASO- 1105	OxyGs OxyTs OxyGs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAts DNAts DNAs OxyTs OxyA
991	221023	221041	AGGTTGTTTT	ASO-	OxyAs OxyGs OxyGs OxyTs DNAts DNAGs DNAGs DNAts DNAts DNAts

			TAAATAGA	1108	DNAIs DNAAs DNAAs DNAIs DNAAs OxyGs OxyA
992	221024	221041	AGGTTGGTTT TAAATAG	ASO- 1107	OxyAs OxyGs OxyGs DNAIs DNAIs DNAgs DNAgs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAAs DNAAs OxyAs OxyTs OxyAs OxyG
993	221141	221158	TTTAATATTTGT AACTTG	ASO- 1108	OxyTs OxyTs OxyTs OxyAs DNAAs DNAIs DNAAs DNAIs DNAIs DNAgs DNAIs DNAAs DNAAs OxyMCs OxyTs OxyTs OxyG
994	221558	221575	ATTTGCTACTAT TCCACT	ASO- 1109	OxyAs DNAIs DNAIs DNAIs DNAgs DNAcs DNAIs DNAAs DNAcs DNAIs DNAAs DNAIs DNAIs DNAcs OxyMCs OxyAs OxyMCs OxyT
995	221765	221784	CATTTATCTAA TTTTCTG	ASO- 1110	OxyMCs OxyAs OxyTs OxyTs DNAIs DNAAs DNAIs DNAIs DNAcs DNAIs DNAAs DNAAs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAcs DNAcs OxyTs OxyG
997	221991	222007	TTAGGATGATG AGTTTA	ASO- 1113	OxyTs OxyTs OxyAs OxyGs DNAgs DNAAs DNAIs DNAgs DNAAs DNAIs DNAgs DNAAs DNAgs OxyTs OxyTs OxyTs OxyA
998	222173	222189	AAGGCAGGGTT ATTTGA	ASO- 1114	OxyAs OxyAs OxyGs OxyGs DNAcs DNAAs DNAgs DNAgs DNAgs DNAIs DNAIs DNAAs DNAIs DNAIs DNAIs OxyGs OxyA
999	222645	222664	CTAATCTTTCT TCACITTG	ASO- 1115	OxyMCs DNAIs DNAAs DNAAs DNAIs DNAIs DNAIs DNAcs DNAIs DNAIs DNAIs DNAcs DNAIs DNAIs DNAcs DNAAs DNAcs OxyTs OxyTs OxyTs OxyMC
1000	222658	222674	ATGGTTGATTC TAATTC	ASO- 1116	OxyAs OxyTs OxyGs OxyGs DNAIs DNAIs DNAgs DNAAs DNAIs DNAIs DNAcs DNAIs DNAAs OxyAs OxyTs OxyTs OxyMC
1001	223316	223335	TCATTTTGTTTA TATGTTAA	ASO- 1117	OxyTs OxyMCs OxyAs OxyTs DNAIs DNAIs DNAIs DNAgs DNAIs DNAIs DNAIs DNAAs DNAIs DNAAs DNAIs DNAgs OxyTs OxyTs OxyAs OxyA
1002	223476	223493	GATAAATATTT GGGTTA	ASO- 1118	OxyGs OxyAs OxyTs OxyAs DNAAs DNAAs DNAAs DNAIs DNAIs DNAIs DNAAs DNAIs DNAIs DNAgs DNAgs OxyGs OxyTs OxyTs OxyA
1003	223778	223794	TGATTCAGAGC ATTACT	ASO- 1119	OxyTs OxyGs OxyAs DNAIs DNAIs DNAIs DNAcs DNAAs DNAgs DNAAs DNAcs DNAAs DNAIs DNAIs DNAAs OxyMCs OxyT
1004	223903	223920	GTCITTAAGAA TCGTGT	ASO- 1120	OxyGs OxyTs OxyMCs OxyTs DNAIs DNAIs DNAAs DNAAs DNAgs DNAAs DNAAs DNAIs DNAcs DNAIs OxyGs OxyTs OxyTs OxyT
1005	223903	223921	TGCTTTAAGA ATCTGTT	ASO- 1121	OxyTs OxyGs OxyTs OxyMCs DNAIs DNAIs DNAIs DNAAs DNAAs DNAgs DNAAs DNAAs DNAIs DNAcs DNAIs DNAgs OxyTs OxyTs OxyT
1006	223903	223922	CTGTCTTAAAG AATCTGTT	ASO- 1122	OxyMCs OxyTs OxyGs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAAs DNAgs DNAAs DNAAs DNAIs DNAcs DNAIs DNAgs DNAIs OxyTs OxyT
1007	223904	223921	TGCTTTAAGA ATCTGT	ASO- 1123	OxyTs OxyGs OxyTs DNAcs DNAIs DNAIs DNAIs DNAAs DNAAs DNAgs DNAAs DNAAs DNAIs DNAcs OxyTs OxyGs OxyTs OxyT
1008	223904	223922	CTGTCTTAAAG AATCTGTT	ASO- 1124	OxyMCs OxyTs OxyGs DNAIs DNAcs DNAIs DNAIs DNAIs DNAAs DNAAs DNAgs DNAAs DNAAs DNAIs DNAcs DNAIs OxyGs OxyTs OxyT
1009	223904	223923	GCTGTCTTAA GAATCTGTT	ASO- 1125	OxyGs DNAcs DNAIs DNAgs DNAIs DNAcs DNAIs DNAIs DNAIs DNAAs DNAAs DNAgs DNAAs DNAAs DNAIs DNAcs DNAIs OxyGs OxyTs OxyT
1010	223905	223922	CTGTCTTAAAG AATCTGT	ASO- 1126	OxyMCs OxyTs DNAgs DNAIs DNAcs DNAIs DNAIs DNAIs DNAAs DNAAs DNAgs DNAAs DNAAs DNAIs OxyMCs OxyTs OxyGs OxyT
1011	223905	223923	GCTGTCTTAA	ASO-	OxyGs OxyMCs DNAIs DNAgs DNAIs DNAcs DNAIs DNAIs DNAIs DNAAs
			GAATCTGT	1127	DNAAs DNAgs DNAAs DNAAs DNAIs DNAcs DNAIs OxyGs OxyT
1012	223906	223923	GCTGTCTTAA GAATCTG	ASO- 1128	OxyGs OxyMCs DNAIs DNAgs DNAIs DNAcs DNAIs DNAIs DNAIs DNAAs DNAAs DNAgs DNAAs DNAAs DNAIs OxyMCs OxyTs OxyG
1013	223968	223987	TCAATGTTTCC AAACAATT	ASO- 1129	OxyTs OxyMCs OxyAs OxyAs DNAIs DNAgs DNAIs DNAIs DNAIs DNAcs DNAcs DNAAs DNAAs DNAAs DNAcs OxyAs OxyAs OxyTs OxyT
1014	223969	223987	TCAATGTTTCC AAACAATT	ASO- 1130	OxyTs OxyMCs OxyAs OxyAs DNAIs DNAgs DNAIs DNAIs DNAIs DNAcs DNAcs DNAAs DNAAs DNAAs DNAcs OxyAs OxyAs OxyTs OxyT
1015	223970	223987	TCAATGTTTCC AAACAAT	ASO- 1131	OxyTs OxyMCs OxyAs OxyAs DNAIs DNAgs DNAIs DNAIs DNAIs DNAcs DNAcs DNAAs DNAAs DNAAs OxyMCs OxyAs OxyAs OxyT
1016	224012	224030	TTAACTTCAAG AGTTTGA	ASO- 0073	OxyTs DNAIs DNAAs DNAAs DNAcs DNAIs DNAIs DNAcs DNAAs DNAAs DNAgs DNAAs DNAAs DNAIs DNAIs OxyTs OxyGs OxyGs OxyA
1017	224015	224031	GTTAACTTCAA GAGTTT	ASO- 1132	OxyGs OxyTs OxyTs OxyAs DNAAs DNAcs DNAIs DNAIs DNAcs DNAAs DNAAs DNAgs DNAAs OxyGs OxyTs OxyTs OxyT
1018	224056	224073	CTACAGACATT TGGCAA	ASO- 1133	OxyMCs OxyTs DNAAs DNAcs DNAAs DNAgs DNAAs DNAcs DNAAs DNAIs DNAIs DNAIs DNAgs DNAgs OxyMCs OxyAs OxyAs OxyA
1019	224397	224413	ATTTTACAGGA TTAGGG	ASO- 1134	OxyAs OxyTs OxyTs OxyTs DNAIs DNAAs DNAgs DNAAs DNAgs DNAgs DNAAs DNAIs DNAIs OxyAs OxyGs OxyGs OxyG
1020	224468	224485	GCTTTATTTAG AAAGAAA	ASO- 1135	OxyGs OxyMCs OxyTs OxyTs DNAIs DNAAs DNAIs DNAIs DNAIs DNAAs DNAgs DNAAs DNAAs DNAAs OxyGs OxyAs OxyAs OxyA
1021	224468	224487	AGGCTTTATTT AGAAAGAAA	ASO- 1136	OxyAs OxyGs OxyGs OxyMCs DNAIs DNAIs DNAIs DNAAs DNAIs DNAIs DNAIs DNAAs DNAgs DNAAs DNAAs DNAAs DNAgs OxyAs OxyAs OxyA
1022	224469	224487	AGGCTTTATTT AGAAAGAA	ASO- 1137	OxyAs OxyGs OxyGs OxyMCs DNAIs DNAIs DNAIs DNAAs DNAIs DNAIs DNAIs DNAAs DNAgs DNAAs DNAAs DNAAs OxyGs OxyAs OxyA
1023	224489	224488	CAGGCTTTATT TAGAAAGAA	ASO- 1138	OxyMCs OxyAs OxyGs DNAgs DNAcs DNAIs DNAIs DNAIs DNAAs DNAIs DNAIs DNAIs DNAAs DNAgs DNAAs DNAAs OxyAs OxyGs OxyAs OxyA
1024	224470	224487	AGGCTTTATTT AGAAAGA	ASO- 1139	OxyAs OxyGs OxyGs OxyMCs DNAIs DNAIs DNAIs DNAAs DNAIs DNAIs DNAIs DNAAs DNAgs DNAAs DNAAs DNAAs OxyGs OxyA
1025	224470	224488	CAGGCTTTATT TAGAAAGA	ASO- 1140	OxyMCs OxyAs OxyGs DNAgs DNAcs DNAIs DNAIs DNAIs DNAAs DNAIs DNAIs DNAIs DNAAs DNAgs DNAAs DNAAs OxyAs OxyGs OxyA
1026	224470	224489	TCAGGCTTTAT TTAGAAAGA	ASO- 1141	OxyTs OxyMCs OxyAs DNAgs DNAgs DNAcs DNAIs DNAIs DNAIs DNAAs DNAIs DNAIs DNAIs DNAAs DNAgs DNAAs DNAAs OxyAs OxyGs OxyA
1027	224471	224489	TCAGGCTTTAT TTAGAAAG	ASO- 1142	OxyTs OxyMCs OxyAs OxyGs DNAgs DNAcs DNAIs DNAIs DNAIs DNAAs DNAIs DNAIs DNAIs DNAAs DNAgs DNAAs OxyAs OxyAs OxyG
1028	224471	224490	CTCAGGCTTTA TTAGAAAG	ASO- 1143	OxyMCs OxyTs DNAcs DNAAs DNAgs DNAgs DNAcs DNAIs DNAIs DNAIs DNAAs DNAIs DNAIs DNAIs DNAAs DNAgs OxyAs OxyAs OxyAs OxyG
1029	224472	224490	CTCAGGCTTTA TTAGAAA	ASO- 1144	OxyMCs OxyTs OxyMCs OxyAs DNAgs DNAgs DNAcs DNAIs DNAIs DNAIs DNAAs DNAIs DNAIs DNAIs DNAAs DNAgs OxyAs OxyAs OxyA
1030	224472	224491	TCTCAGGCTTT	ASO-	OxyTs OxyMCs DNAIs DNAcs DNAAs DNAgs DNAgs DNAcs DNAIs DNAIs















			GTTACC	1406	DNAts DNACs DNAts OxyTs OxyAs OxyMCs OxyMC
1297	248098	248116	AAATGTAAATTTCTTACC	ASO-1407	OxyAs OxyAs OxyAs OxyTs DNAGs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAts DNAts DNAts DNACs DNAts OxyTs OxyAs OxyMCs OxyMC
1298	248181	248198	ACATAATTGAAAGCCTTT	ASO-1408	OxyAs OxyMCs OxyAs DNAts DNAs DNAs DNAts DNAts DNAGs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAGs DNAts DNAts OxyTs OxyT
1299	248540	248559	CCCTGTGAAAAAAATTAGAA	ASO-1409	OxyMCs OxyMCs OxyMCs DNAts DNAGs DNAts DNAGs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAts OxyAs OxyGs OxyAs OxyA
1300	248541	248560	ACCGTGTGAAAAAAATTAGA	ASO-1410	OxyAs OxyMCs OxyMCs OxyMCs DNAts DNAGs DNAts DNAGs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAts OxyGs OxyA
1301	248542	248559	CCCTGTGAAAAAAATTAG	ASO-1411	OxyMCs OxyMCs OxyMCs DNAts DNAGs DNAts DNAGs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAts OxyTs OxyAs OxyG
1302	248542	248560	ACCGTGTGAAAAAAATTAG	ASO-1412	OxyAs OxyMCs OxyMCs OxyMCs DNAts DNAGs DNAts DNAGs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAts OxyTs OxyAs OxyG
1303	248542	248561	CACCGTGTGAAAAAAATTAG	ASO-1413	OxyMCs OxyAs OxyMCs OxyMCs DNAts DNAGs DNAts DNAGs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAts OxyAs OxyG
1304	248543	248560	ACCGTGTGAAAAAAATTA	ASO-1414	OxyAs OxyMCs OxyMCs OxyMCs DNAts DNAGs DNAts DNAGs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAts OxyTs OxyT
1305	248543	248561	CACCGTGTGAAAAAAATTA	ASO-1415	OxyMCs OxyAs OxyMCs OxyMCs DNAts DNAGs DNAts DNAGs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAts OxyTs OxyT
1306	248544	248561	CACCGTGTGAAAAAAAT	ASO-1416	OxyMCs OxyAs OxyMCs OxyMCs DNAts DNAGs DNAts DNAGs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAts OxyTs OxyT
1307	248545	248562	GCACCGTGTGAAAAAAAT	ASO-1417	OxyGs OxyMCs OxyAs OxyMCs DNAts DNAGs DNAts DNAGs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAts OxyTs OxyT
1308	248563	248579	GCATAGTTGTC AAGATG	ASO-1418	OxyGs OxyMCs DNAs DNAts DNAs DNAGs DNAts DNAts DNAGs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs OxyTs OxyG
1309	248563	248580	AGCATAGTTGTCAAGATG	ASO-1419	OxyAs OxyGs DNAts DNAs DNAts DNAs DNAGs DNAts DNAts DNAGs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAts OxyTs OxyG
1310	248563	248581	CAGCATAGTTGTCAAGATG	ASO-1420	OxyMCs OxyAs OxyGs DNAts DNAs DNAts DNAs DNAGs DNAts DNAts DNAGs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAts OxyTs OxyG
1311	248564	248580	AGCATAGTTGTCAAGAT	ASO-1421	OxyAs OxyGs OxyMCs DNAs DNAts DNAs DNAGs DNAts DNAts DNAGs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAts OxyTs OxyT
1312	248564	248581	CAGCATAGTTGTCAAGAT	ASO-1422	OxyMCs OxyAs OxyGs DNAts DNAs DNAts DNAs DNAGs DNAts DNAts DNAGs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAts OxyTs OxyT
1313	248565	248581	CAGCATAGTTGTCAAGA	ASO-1423	OxyMCs OxyAs OxyGs DNAts DNAs DNAts DNAs DNAGs DNAts DNAts DNAGs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAts OxyTs OxyT
1314	249516	249533	CATGGAATCATTTGAGG	ASO-1424	OxyMCs OxyAs DNAts DNAGs DNAGs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAts DNAs DNAs DNAts DNAts OxyTs OxyG
1315	249969	249985	ATTGGTTGAAG	ASO-1425	OxyAs OxyTs OxyTs OxyGs DNAGs DNAts DNAts DNAGs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAts OxyMCs OxyAs OxyTs OxyT
			AGCATT	1425	DNAs DNAGs OxyMCs OxyAs OxyTs OxyT
1316	250211	250228	GTTTATGAAACAGGTAAC	ASO-1426	OxyGs OxyTs OxyTs OxyTs DNAs DNAts DNAGs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAts DNAts DNAts OxyTs OxyAs OxyAs OxyMC
1317	250536	250555	TTTTAGTTTACATGATGA	ASO-1427	OxyTs OxyTs OxyTs OxyTs DNAs DNAGs DNAts DNAts DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAts DNAts DNAts OxyTs OxyAs OxyT
1318	250877	250895	ATGATTCAGGGTAAGCAGG	ASO-1428	OxyAs DNAts DNAGs DNAs DNAts DNAts DNAGs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAts OxyTs OxyGs OxyG
1319	251031	251050	TTATTATTAATTGAGATTGT	ASO-0079	OxyTs OxyTs OxyAs OxyTs DNAts DNAs DNAts DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAts DNAGs DNAs DNAts DNAts OxyTs OxyTs OxyGs OxyT
1320	251036	251054	TAATTTATTATTAAATTGAG	ASO-1429	OxyTs OxyAs OxyAs OxyTs DNAts DNAts DNAs DNAs DNAts DNAts DNAs DNAs DNAts DNAts DNAs DNAs DNAts DNAts OxyTs OxyGs OxyAs OxyG
1321	251421	251438	TGTTACTAAACTTGTGA	ASO-1430	OxyTs OxyGs DNAts DNAts DNAs DNAts DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAts DNAts DNAts OxyTs OxyTs OxyGs OxyA
1322	251728	251745	CAGACAATTTGGTTTTAC	ASO-1431	OxyMCs OxyAs DNAGs DNAs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAts DNAts DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAts OxyTs OxyTs OxyAs OxyMC
1323	251947	251964	AAAGGATACTGGAACCTT	ASO-1432	OxyAs OxyAs OxyAs OxyGs DNAGs DNAs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAts DNAts DNAGs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyMCs OxyTs OxyTs OxyT
1324	251947	251966	GAAAGGATACGGAACTTT	ASO-1433	OxyGs OxyAs OxyAs OxyAs DNAs DNAGs DNAGs DNAs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAts DNAts DNAGs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyMCs OxyTs OxyTs OxyT
1325	251948	251966	GAAAGGATACGGAACTT	ASO-1434	OxyGs OxyAs OxyAs OxyAs DNAs DNAGs DNAGs DNAs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAts DNAts DNAGs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyMCs OxyTs OxyT
1326	251988	252004	CAGTTGTGTTAATTGGA	ASO-1435	OxyMCs OxyAs OxyGs DNAts DNAts DNAGs DNAts DNAts DNAs DNAs DNAts DNAts DNAs DNAs DNAts DNAts OxyTs OxyGs OxyAs
1327	252038	252055	AGCAAATTTAGAACTAAA	ASO-1436	OxyAs OxyGs OxyMCs OxyAs DNAs DNAs DNAts DNAts DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAts DNAts DNAts OxyTs OxyAs OxyAs OxyA
1328	252038	252056	CAGCAAATTTAGAACTAAA	ASO-1437	OxyMCs OxyAs OxyGs OxyMCs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAts DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAts DNAts DNAts OxyTs OxyAs OxyAs OxyA
1329	252039	252056	CAGCAAATTTAGAACTAAA	ASO-1438	OxyMCs OxyAs OxyGs OxyMCs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAts DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAts DNAts DNAts OxyTs OxyAs OxyA
1330	252238	252256	GCTGCTGTAAAATGAGAGT	ASO-1439	OxyGs DNAs DNAts DNAGs DNAts DNAts DNAGs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAts OxyTs OxyGs OxyT
1331	252239	252256	GCTGCTGTAAAATGAGAG	ASO-1440	OxyGs DNAts DNAts DNAGs DNAts DNAts DNAGs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAts OxyTs OxyAs OxyG
1332	252280	252298	TAACCTACCTTTACTCCAT	ASO-1441	OxyTs DNAs DNAs DNAts DNAts DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts OxyMCs OxyAs OxyT
1333	252281	252298	TAACCTACCTTTACTCCA	ASO-1442	OxyTs DNAs DNAs DNAts DNAts DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts OxyMCs OxyMCs OxyA
1334	252281	252299	TTAACCTACCTTT	ASO-1443	OxyTs OxyTs DNAs DNAs DNAts DNAts DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts



			CACTCG	1481	DNAas DNAcs DNAas DNAcs OxyTs OxyMCs OxyG
1373	253861	253878	CAAATTCAAATT CAGAGAA	ASO- 1482	OxyMCs OxyAs OxyAs OxyAs DNAIs DNAIs DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAIs DNAIs DNAIs DNAcs DNAas DNAcs OxyAs OxyGs OxyAs OxyA
1374	254164	254183	AGGTGTTAAAT TTATGTTT	ASO- 1483	OxyAs OxyGs OxyGs DNAIs DNAcs DNAIs DNAIs DNAas DNAas DNAas DNAas DNAIs DNAIs DNAas DNAIs DNAIs OxyGs OxyTs OxyTs OxyT
1375	254301	254319	GTGTGATATAA TTATTTTA	ASO- 1484	OxyGs OxyTs OxyGs OxyTs DNAcs DNAas DNAIs DNAas DNAIs DNAas DNAas DNAIs DNAIs DNAas DNAIs OxyTs OxyTs OxyTs OxyA
1376	254884	254903	TTAAATGAATAT GTGCCTCA	ASO- 1485	OxyTs OxyTs OxyAs OxyAs DNAas DNAIs DNAcs DNAcs DNAas DNAIs DNAas DNAIs DNAcs DNAIs DNAcs DNAcs OxyTs OxyMCs OxyA
1377	254916	254933	TTGTTTATTGTT AGGTAT	ASO- 1486	OxyTs OxyTs OxyMCs DNAIs DNAIs DNAIs DNAas DNAIs DNAIs DNAcs DNAIs DNAIs DNAas DNAcs OxyGs OxyTs OxyAs OxyT
1378	255212	255231	TATTTAATATGC TATATTTA	ASO- 1487	OxyTs OxyAs OxyTs OxyTs DNAIs DNAas DNAas DNAIs DNAas DNAIs DNAcs DNAcs DNAIs DNAas DNAIs DNAas OxyTs OxyTs OxyTs OxyA
1379	255431	255448	AGAATTTAACA TGATATT	ASO- 1488	OxyAs OxyAs OxyAs OxyAs DNAIs DNAIs DNAIs DNAas DNAas DNAcs DNAas DNAIs DNAcs DNAcs OxyTs OxyAs OxyTs OxyT
1380	255686	255703	TAGTATTGAGA GGAAGAT	ASO- 1489	OxyTs OxyAs OxyGs OxyTs DNAas DNAIs DNAIs DNAcs DNAas DNAcs DNAas DNAcs DNAcs DNAas DNAas OxyGs OxyAs OxyT
1381	255869	255888	TATTTATTTT TCTAAAGG	ASO- 1489	OxyTs OxyAs OxyTs OxyTs DNAIs DNAcs DNAIs DNAIs DNAas DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAcs DNAIs DNAas OxyAs OxyAs OxyGs OxyG
1382	256137	256155	TAAGAATATAT CATTACC	ASO- 1490	OxyTs OxyTs OxyAs OxyAs DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas DNAIs DNAcs DNAcs OxyTs OxyAs OxyMCs OxyMC
1383	256310	256326	TTCAATTATTAG TGGGG	ASO- 1491	OxyTs OxyTs OxyMCs OxyAs DNAas DNAIs DNAIs DNAIs DNAas DNAIs DNAas DNAcs DNAIs DNAcs OxyGs OxyGs OxyG
1384	256760	256778	GATGAACGTGA AAGACATG	ASO- 1492	OxyGs OxyAs OxyTs OxyGs DNAas DNAas DNAcs DNAcs DNAcs DNAIs DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAcs DNAcs DNAcs OxyAs OxyAs OxyTs OxyG
1385	256864	256883	TGCAGAAAATA GAAACAGAG	ASO- 1493	OxyTs OxyGs OxyMCs DNAas DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAas DNAIs DNAas DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAas DNAcs OxyAs OxyGs OxyAs OxyG
1386	256865	256884	ATGCAGAAAAT AGAACAGA	ASO- 1494	OxyAs OxyTs OxyGs OxyMCs DNAas DNAcs DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas DNAIs DNAas DNAcs DNAas DNAas DNAas OxyMCs OxyAs OxyGs OxyA
1387	256887	256904	TTTGTGTTTAT CTGTGG	ASO- 1495	OxyTs DNAIs DNAIs DNAcs DNAIs DNAIs DNAcs DNAIs DNAIs DNAIs DNAas DNAIs DNAcs DNAIs OxyGs OxyTs OxyGs OxyG
1388	256887	256905	CTTGTGTTTAT TCTGTGG	ASO- 1496	OxyMCs OxyTs DNAIs DNAIs DNAcs DNAIs DNAIs DNAcs DNAIs DNAIs DNAIs DNAas DNAIs DNAcs DNAIs DNAcs DNAIs OxyGs OxyG
1389	256888	256905	CTTGTGTTTAT TCTGTG	ASO- 1497	OxyMCs DNAIs DNAIs DNAIs DNAcs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAas DNAIs DNAcs OxyTs OxyGs OxyTs OxyG
1390	256889	256906	GCTTGTGTTT TATCTGT	ASO- 1498	OxyGs OxyMCs DNAIs DNAIs DNAIs DNAcs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAas DNAIs DNAcs DNAIs OxyGs OxyT
1391	256890	256908	TGGCTTGTGG	ASO-	OxyTs DNAcs DNAcs DNAcs DNAIs DNAIs DNAIs DNAcs DNAIs DNAIs DNAcs
			TTTATCTG	1499	DNAIs DNAIs DNAIs DNAas DNAIs DNAcs OxyTs OxyG
1392	256891	256909	TGGCTTGTGT GTTTATCT	ASO- 1500	OxyTs DNAIs DNAcs DNAcs DNAcs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAcs DNAIs DNAIs DNAIs DNAas DNAIs OxyMCs OxyT
1393	256892	256908	TGGCTTGTGT TTTATC	ASO- 1501	OxyTs OxyGs OxyGs DNAcs DNAIs DNAIs DNAIs DNAcs DNAIs DNAIs DNAcs DNAIs DNAIs DNAIs DNAas OxyTs OxyMC
1394	256892	256909	TGGCTTGTGT GTTTATC	ASO- 1502	OxyTs OxyTs OxyGs DNAcs DNAcs DNAIs DNAIs DNAIs DNAcs DNAIs DNAIs DNAcs DNAIs DNAIs DNAIs DNAas OxyTs OxyMC
1395	256893	256910	GTTGGCTTGT TGTTTAT	ASO- 1503	OxyGs DNAIs DNAIs DNAcs DNAcs DNAas DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAcs DNAIs OxyTs OxyTs OxyAs OxyT
1396	256893	256911	CGTTGGCTTGT TTGTTTAT	ASO- 1504	OxyMCs DNAcs DNAIs DNAIs DNAcs DNAcs DNAcs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAcs DNAIs DNAIs OxyTs OxyAs OxyT
1397	256893	256912	ACGTTGGCTTT GTTGTTTAT	ASO- 1505	OxyAs DNAcs DNAcs DNAIs DNAIs DNAIs DNAcs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAcs DNAIs DNAIs DNAcs DNAIs OxyTs OxyAs OxyT
1398	256894	256911	CGTTGGCTTGT TTGTTTAT	ASO- 1508	OxyMCs OxyGs DNAIs DNAIs DNAcs DNAcs DNAas DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAcs DNAIs DNAIs DNAcs DNAIs DNAIs OxyTs OxyA
1399	256894	256912	ACGTTGGCTTT GTGTTTAT	ASO- 1507	OxyAs DNAcs DNAcs DNAIs DNAIs DNAcs DNAcs DNAcs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAcs DNAIs OxyTs OxyA
1400	256918	256935	TATTTTCTTTGG GGCTGG	ASO- 1508	OxyTs OxyAs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAcs DNAIs DNAIs DNAIs DNAcs DNAcs DNAcs DNAcs DNAcs DNAIs OxyGs OxyG
1401	256918	256936	ATATTTCTTTG GGGCTG	ASO- 1509	OxyAs OxyTs OxyAs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAcs DNAIs DNAIs DNAIs DNAcs DNAcs DNAcs DNAcs DNAcs OxyTs OxyG
1402	256920	256936	ATATTTCTTTG GGGCT	ASO- 1510	OxyAs DNAIs DNAas DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAcs DNAcs OxyGs OxyGs OxyMCs OxyT
1403	256920	256937	AATATTTCTTT GGGCT	ASO- 1511	OxyAs OxyAs OxyTs OxyAs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAcs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAcs DNAcs DNAcs OxyMCs OxyT
1404	256923	256940	AGGAATATTTT CTTTGGG	ASO- 1512	OxyAs OxyGs OxyGs DNAas DNAas DNAIs DNAas DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAcs DNAIs DNAIs DNAIs OxyGs OxyGs OxyG
1405	256975	256992	GTAAGAACTT AAGAAGG	ASO- 1513	OxyGs OxyTs OxyAs OxyAs DNAas DNAcs DNAcs DNAas DNAas DNAIs DNAIs DNAas DNAas DNAcs OxyAs OxyAs OxyGs OxyG
1406	257413	257432	GTGTTTAAATAA GAGGGAAA	ASO- 1514	OxyGs OxyTs OxyGs OxyTs DNAIs DNAIs DNAIs DNAas DNAas DNAIs DNAas DNAas DNAas DNAas DNAcs OxyGs OxyAs OxyAs OxyA
1407	257603	257620	ATTGTGTGGAT TTGATTTG	ASO- 1515	OxyAs OxyTs OxyTs OxyGs DNAIs DNAcs DNAIs DNAcs DNAcs DNAas DNAIs DNAIs DNAIs DNAcs DNAas OxyTs OxyTs OxyG
1408	257607	257624	GTTAATTGTGT GGATTTG	ASO- 1516	OxyGs OxyTs DNAIs DNAas DNAas DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAIs DNAcs DNAcs DNAas OxyTs OxyTs OxyTs OxyG
1409	258296	258315	TAATCACTATAA TTTGAGGC	ASO- 1517	OxyTs OxyAs OxyAs DNAIs DNAcs DNAas DNAcs DNAIs DNAas DNAIs DNAas DNAas DNAIs DNAIs DNAIs DNAcs DNAas OxyGs OxyGs OxyMC
1410	258509	258526	GTTATATTGGT	ASO-	OxyGs OxyTs OxyTs OxyAs DNAIs DNAas DNAIs DNAIs DNAcs DNAcs DNAIs



			CATCTTCAT	1555	DNAAs DNacs DNAs DNAts DNacs DNAts DNAts DNacs OxyAs OxyT
1449	261452	261469	ATACCTTTTAC ATCTTCA	ASO- 1556	OxyAs DNAts DNAs DNacs DNacs DNAts DNAts DNacs DNAs DNacs DNAs DNacs DNAAs DNAts DNacs OxyTs OxyTs OxyMCs OxyA
1450	261452	261470	CATACCTTTCA CATCTTCA	ASO- 1557	OxyMCs OxyAs DNAts DNAs DNacs DNacs DNAts DNAts DNacs DNAs DNacs DNAAs DNacs DNAs DNAts DNacs DNAts DNAts OxyMCs OxyA
1451	261453	261469	ATACCTTTTAC ATCTTC	ASO- 1558	OxyAs DNAts DNAs DNacs DNacs DNAts DNAts DNAts DNacs DNAs DNacs DNAAs DNAts OxyMCs OxyTs OxyTs OxyMC
1452	261453	261470	CATACCTTTCA CATCTTC	ASO- 1559	OxyMCs OxyAs DNAts DNAs DNacs DNacs DNAts DNAts DNAts DNacs DNAAs DNacs DNAs DNAts OxyMCs OxyTs OxyTs OxyMC
1453	261453	261471	TCATACCTTTT ACATCTTC	ASO- 1560	OxyTs OxyMCs OxyAs DNAts DNAs DNacs DNacs DNAts DNAts DNAts DNacs DNAAs DNacs DNAs DNAts DNacs DNAts DNAts OxyMC
1454	261453	261472	ATCATACCTTT CACATCTTC	ASO- 1561	OxyAs DNAts DNacs DNAs DNAts DNAs DNacs DNacs DNAts DNAts DNAts DNacs DNAs DNacs DNAs DNAts OxyMCs OxyTs OxyTs OxyMC
1455	261454	261471	TCATACCTTTT ACATCTTC	ASO- 1562	OxyTs OxyTs OxyMCs OxyAs DNAts DNAs DNacs DNacs DNAts DNAts DNAts DNAAs DNacs DNAs DNAts OxyMCs OxyTs OxyT
1456	261454	261472	ATCATACCTTT CACATCTTC	ASO- 1563	OxyAs OxyTs OxyMCs OxyAs DNAts DNAs DNacs DNacs DNAts DNAts DNAts DNacs DNAs DNacs DNAs DNAts DNAts DNacs OxyTs OxyT
1457	261454	261473	AATCATACCTTT CACATCTTC	ASO- 1564	OxyAs OxyAs DNAts DNacs DNAs DNAts DNAs DNacs DNacs DNAts DNAts DNAts DNacs DNAs DNacs DNAs OxyTs OxyMCs OxyTs OxyT
1458	261455	261472	ATCATACCTTT CACATCTTC	ASO- 1565	OxyTs OxyTs OxyMCs OxyAs DNAts DNAs DNacs DNacs DNAts DNAts DNAts DNacs DNAs DNacs DNAs DNAts OxyMCs OxyT
1459	261455	261473	AATCATACCTTT CACATCTTC	ASO- 1566	OxyAs OxyAs OxyTs OxyMCs DNAs DNAts DNAs DNacs DNacs DNAts DNAts DNAts DNacs DNAs DNacs DNAs DNAts OxyMCs OxyT
1460	261455	261474	AAATCATACCT TTACATCTTC	ASO- 1567	OxyAs OxyAs OxyAs DNAts DNacs DNAs DNAts DNAs DNacs DNacs DNAts DNAts DNAts DNacs DNAs DNacs DNAs OxyTs OxyMCs OxyT
1461	261456	261472	ATCATACCTTT CACATCTTC	ASO- 1568	OxyAs OxyTs OxyMCs DNAs DNAts DNAs DNacs DNacs DNAts DNAts DNAts DNacs DNAs OxyMCs OxyAs OxyTs OxyMC
1462	261456	261473	AATCATACCTTT CACATCTTC	ASO- 1569	OxyAs OxyAs OxyTs OxyMCs DNAs DNAts DNAs DNacs DNacs DNAts DNAts DNAts DNacs DNAs OxyMCs OxyAs OxyTs OxyMC
1463	261456	261474	AAATCATACCT TTACATCTTC	ASO- 1570	OxyAs OxyAs OxyAs OxyTs DNacs DNAs DNAts DNAs DNacs DNacs DNAts DNAts DNAts DNacs DNAs DNacs DNAs OxyMCs OxyAs OxyTs OxyMC
1464	261456	261475	TAAATCATAACC TTTACATCTTC	ASO- 1571	OxyTs OxyAs OxyAs DNAs DNAts DNacs DNAs DNAts DNAs DNacs DNacs DNAts DNAts DNAts DNacs DNAs OxyMCs OxyAs OxyTs OxyMC
1465	261457	261475	TAAATCATAACC TTTACATCTTC	ASO- 1572	OxyTs OxyAs OxyAs OxyAs DNAts DNacs DNAs DNAts DNAs DNacs DNacs DNAts DNAts DNAts DNacs OxyAs OxyMCs OxyAs OxyT
1466	261457	261476	TAAATCATAACC CTTTACATCTTC	ASO- 1573	OxyTs OxyTs OxyAs OxyAs DNAs DNAts DNacs DNAs DNAts DNAs DNacs DNAs DNAts DNAts DNAts DNacs OxyAs OxyMCs OxyAs OxyT
1467	261458	261475	TAAATCATAACC TTTACATCTTC	ASO- 1574	OxyTs OxyAs OxyAs OxyAs DNAts DNacs DNAs DNAts DNAs DNacs DNacs
			TTTACATCTTC	1574	DNAts DNAts DNAts OxyMCs OxyAs OxyMCs OxyA
1468	261458	261476	TAAATCATAACC CTTTACATCTTC	ASO- 1575	OxyTs OxyTs OxyAs OxyAs DNAs DNAts DNacs DNAs DNAts DNAs DNacs DNacs DNAts DNAts DNAts OxyMCs OxyAs OxyMCs OxyA
1469	261458	261477	GTTAAATCATA CCTTTACATCTTC	ASO- 1576	OxyGs OxyTs OxyTs DNAs DNAs DNAs DNAts DNacs DNAs DNAts DNAs DNacs DNacs DNAts DNAts DNAts DNAts DNacs OxyAs OxyMCs OxyA
1470	261459	261475	TAAATCATAACC TTTACATCTTC	ASO- 1577	OxyTs OxyAs OxyAs OxyAs DNAts DNacs DNAs DNAts DNAs DNacs DNacs DNAts DNAts OxyTs OxyMCs OxyAs OxyMC
1471	261459	261476	TAAATCATAACC CTTTACATCTTC	ASO- 1578	OxyTs OxyTs OxyAs OxyAs DNAs DNAts DNacs DNAs DNAts DNAs DNacs DNacs DNAts DNAts OxyTs OxyMCs OxyAs OxyMC
1472	261459	261477	GTTAAATCATA CCTTTACATCTTC	ASO- 1579	OxyGs OxyTs OxyTs DNAs DNAs DNAs DNAts DNacs DNAs DNAs DNAs DNacs DNacs DNAts DNAts OxyTs OxyMCs OxyAs OxyMC
1473	261460	261477	GTTAAATCATA CCTTTACATCTTC	ASO- 1580	OxyGs OxyTs OxyTs OxyAs DNAs DNAs DNAts DNacs DNAs DNAts DNAs DNacs DNacs DNAts OxyTs OxyTs OxyMCs OxyA
1474	261461	261477	GTTAAATCATA CCTTTACATCTTC	ASO- 1581	OxyGs OxyTs OxyTs OxyAs DNAs DNAs DNAts DNacs DNAs DNAts DNAs DNacs DNacs OxyTs OxyTs OxyTs OxyMC
1475	261720	261737	TCATTATTAGTT GTCATT	ASO- 1582	OxyTs OxyMCs OxyAs OxyTs DNAts DNAs DNAts DNAts DNAs DNacs DNAts DNacs DNAts OxyMCs OxyAs OxyTs OxyT
1476	261878	261894	TTGAGATGACT AAAAGT	ASO- 1583	OxyTs OxyTs OxyGs OxyAs DNAs DNAs DNAts DNacs DNAs DNacs DNAts DNAs DNacs OxyAs OxyAs OxyGs OxyT
1477	262307	262323	CAGATGAGGTT TAATTA	ASO- 1584	OxyMCs OxyAs OxyGs OxyAs DNAts DNacs DNAs DNacs DNacs DNAts DNAts DNAts DNAs OxyAs OxyTs OxyTs OxyA
1478	262642	262661	AATAAAATCTT GACACAGC	ASO- 1585	OxyAs OxyAs OxyTs OxyAs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAts DNAts DNacs DNAts DNAts DNacs DNAs DNacs DNAs DNacs OxyAs OxyGs OxyMC
1479	262932	262951	TATTTAAAGATT CAGTTTCT	ASO- 1586	OxyTs OxyAs OxyTs OxyTs DNAts DNAs DNAs DNAs DNacs DNAs DNAts DNAts DNacs DNAs DNacs DNAts OxyTs OxyTs OxyMCs OxyT
1480	263205	263221	TGAATTGGAGA ACTGTT	ASO- 1587	OxyTs OxyGs OxyAs OxyAs DNAts DNAts DNacs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNacs OxyTs OxyGs OxyTs OxyT
1481	263524	263541	TCAATATTAATA GGGTTA	ASO- 1588	OxyTs OxyMCs OxyAs OxyAs DNAts DNAs DNAts DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyTs OxyAs OxyTs OxyA
1482	263847	263863	CTTGGATGTTA GTTATA	ASO- 1589	OxyMCs OxyTs OxyTs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAs DNAs DNAts DNAts DNAs DNAs DNAts OxyTs OxyAs OxyTs OxyA
1483	264041	264058	TGCAGAAGTAT GSTATGGG	ASO- 1590	OxyTs OxyGs DNacs DNAs DNacs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAts OxyGs OxyGs OxyG
1484	264416	264435	ATCTCTGACTA CTTTTGCTT	ASO- 1591	OxyAs DNAts DNacs DNAts DNacs DNAts DNacs DNAs DNAs DNAs DNAs DNacs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAs DNacs OxyTs OxyT
1485	264689	264705	ATTCATATAAA GGGTAG	ASO- 1592	OxyAs OxyTs OxyTs OxyMCs DNAs DNAts DNAs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyGs OxyTs OxyAs OxyG
1486	264691	264709	CAAGATTCATA	ASO-	OxyMCs OxyAs OxyAs DNAs DNAs DNAts DNAts DNacs DNAs DNAts





			TATATAG	1662	DNAts DNAAs DNAts OxyAs OxyTs OxyAs OxyG
1563	293844	293860	AGTTTATAGAG TGTGAA	ASO- 1863	OxyAs OxyGs OxyTs OxyTs DNAts DNAAs DNAts DNAAs DNAts DNAAs DNAts DNAAs DNAts
1564	294150	294166	CAGTTAGGCAA TAGGTG	ASO- 1864	OxyMCs DNAAs DNAts
1565	294498	294513	TTACTTCATCG AGACT	ASO- 1865	OxyTs OxyTs OxyAs OxyMCs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts
1566	294500	294516	ATTTTACTTCAT CGAGA	ASO- 1866	OxyAs OxyTs OxyTs OxyTs DNAts DNAAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts
1567	294955	294973	TTATTTTCTTG TATAGCC	ASO- 1867	OxyTs OxyTs OxyTs OxyAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts
1568	295332	295350	AGAAGTGACAT ATGAATCA	ASO- 1868	OxyAs OxyGs OxyAs OxyAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts
1569	295458	295477	TATTGAACTTTA TATAATTA	ASO- 1869	OxyTs OxyAs OxyTs OxyTs DNAts DNAAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts
1570	296319	296336	TCTTGCTTTCC TGCTAAA	ASO- 1870	OxyTs OxyMCs DNAts
1571	296320	296336	TCTTGCTTTCC TGCTAA	ASO- 1871	OxyTs OxyMCs DNAts
1572	296320	296337	CTCTTGCTTTCC GTGCTAA	ASO- 1872	OxyMCs DNAts
1573	296323	296341	TAATCTCTTGC TTTCGTGC	ASO- 1873	OxyTs OxyAs OxyAs DNAts
1574	296323	296342	ATAATCTCTTG CTTTCGTGC	ASO- 1874	OxyAs DNAts DNAAs DNAts
1575	296324	296342	ATAATCTCTTG CTTTCGTGC	ASO- 1875	OxyAs DNAts DNAAs DNAts
1576	296324	296343	GATAATCTCTT GCTTTCGTGC	ASO- 1876	OxyGs OxyAs DNAts DNAAs DNAts
1577	297079	297098	GAAAACATTTTC TTAAGCTGA	ASO- 0088	OxyAs OxyAs OxyAs OxyAs DNAts DNAAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts
1578	297079	297097	AAAACATTTCTT AAGCTGA	ASO- 1877	OxyGs OxyAs OxyAs OxyAs DNAts
1579	297198	297216	TACAAACATAT AAAAGAGA	ASO- 1878	OxyTs OxyAs OxyMCs OxyAs DNAts DNAAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts
1580	297595	297612	CTTTTCAATCAT ATTGAC	ASO- 1879	OxyMCs OxyTs OxyTs OxyTs DNAts
1581	297953	297971	AATTATAGTATT	ASO-	OxyAs OxyAs OxyTs OxyTs DNAts
			ACAGTAA	1680	DNAts DNAAs DNAts DNAts OxyGs OxyTs OxyAs OxyA
1582	298036	298053	TGCTTCAGTAT ATATCTT	ASO- 1881	OxyTs OxyGs DNAts
1583	299320	299338	CAAGATATTA GTGAACTG	ASO- 1882	OxyMCs OxyAs OxyAs OxyAs DNAts
1584	299326	299342	TAGGCAAAGAT ATTAGT	ASO- 1883	OxyTs OxyAs OxyGs OxyGs DNAts
1585	299788	299807	TCCTCTATAAAT ATGGTTTT	ASO- 1884	OxyTs OxyMCs OxyMCs DNAts
1586	299887	299905	GCTTAAATCA AATATATA	ASO- 1885	OxyGs OxyMCs OxyTs OxyTs DNAts DNAAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts
1587	300239	300255	AAGGTAGATCA AATGGA	ASO- 1886	OxyAs OxyAs OxyGs OxyGs DNAts
1588	300543	300560	AAGGTTAAGA GAGGAAG	ASO- 1887	OxyAs OxyAs OxyGs OxyGs DNAts
1589	300798	300816	TATTGTGTTAA GTTTATT	ASO- 0089	OxyTs OxyAs OxyTs OxyTs DNAts
1590	300801	300819	TATTATTGTGTT TAAGTTT	ASO- 1888	OxyTs OxyAs OxyTs OxyTs DNAts
1591	301617	301636	TTTTGTGTTTC ATGIGTAA	ASO- 1889	OxyTs OxyTs OxyTs DNAts
1592	301676	301694	AGATTTTCTGT AAAAGAA	ASO- 1890	OxyAs OxyGs OxyAs OxyTs DNAts
1593	301775	301793	GAATAAATGTA CCATTTTC	ASO- 1881	OxyGs OxyAs OxyAs OxyTs DNAts
1594	301776	301795	AGGAATAAATG TACCATTTT	ASO- 1892	OxyAs OxyGs OxyGs DNAts
1595	301777	301795	AGGAATAAATG TACCATTT	ASO- 1893	OxyAs OxyGs OxyGs OxyAs DNAts
1596	301777	301796	TAGGAATAAAT GTACCATTT	ASO- 1894	OxyTs OxyAs OxyGs OxyGs DNAts
1597	301778	301795	AGGAATAAATG TACCATTT	ASO- 1895	OxyAs OxyGs OxyGs OxyAs DNAts
1598	301778	301796	TAGGAATAAAT GTACCATT	ASO- 1886	OxyTs OxyAs OxyGs DNAts
1599	301778	301797	TTAGGAATAAA TGTACCATT	ASO- 1897	OxyTs OxyTs OxyAs OxyGs DNAts
1600	301779	301796	TAGGAATAAAT	ASO-	OxyTs OxyAs OxyGs DNAts



			GCCCCAT	1735	DNAas DNAgs DNAcs DNAcs OxyMCs OxyMCs OxyAs OxyT
1639	306088	306106	CTATTAAGAGA AGCCCCAT	ASO- 1736	OxyMCs DNAts DNAs DNAts DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAas DNAas DNAgs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs
1640	306089	306105	TATTAAGAGAA GCCCCA	ASO- 1737	OxyTs OxyAs DNAts DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs
1641	306089	306106	CTATTAAGAGA AGCCCCA	ASO- 1738	OxyMCs DNAts DNAs DNAts DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAas DNAas DNAgs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs
1642	306090	306105	CTATTAAGAGA AGCCCC	ASO- 1739	OxyMCs OxyTs OxyAs DNAts DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAas DNAas DNAgs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs
1643	306090	306107	GCTATTAAGAG AAGCCCC	ASO- 1740	OxyMCs DNAs DNAts DNAs DNAts DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs
1644	306091	306107	GCTATTAAGAG AAGCCC	ASO- 1741	OxyMCs DNAs DNAts DNAs DNAts DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyMCs OxyMCs OxyMC
1645	306091	306108	GCCTATTAAGA GAAGCCC	ASO- 1742	OxyGs DNAs DNAs DNAts DNAs DNAts DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs
1646	306092	306108	GCCTATTAAGA GAAGCC	ASO- 1743	OxyGs DNAs DNAs DNAts DNAs DNAts DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyGs OxyGs OxyMCs OxyMC
1647	306109	306126	CATTGGGAATA CAGGGT	ASO- 1744	OxyMCs OxyAs OxyTs DNAts DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAas DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs
1648	306110	306126	CATTGGGAATA CAGGGT	ASO- 1745	OxyMCs OxyAs OxyTs OxyTs DNAts DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs
1649	306471	306488	ATTACTTTTGA TGTGAA	ASO- 1746	OxyAs OxyTs OxyTs OxyTs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAas DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs
1650	306687	306704	TTTAAATTTTCA CTTGAGT	ASO- 1747	OxyTs OxyTs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAts DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyTs OxyGs OxyAs OxyMC
1651	306870	306887	ATTTGTTAAAA GCTCTGA	ASO- 1748	OxyAs OxyTs OxyTs DNAts DNAs DNAts DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs
1652	307270	307287	TATGTATAAGA GATGTTT	ASO- 1749	OxyTs OxyAs OxyTs OxyTs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs
1653	307498	307515	ATGCACTCAGA AACATGC	ASO- 1750	OxyAs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs
1654	307499	307517	TCATGCACCTCA GAAACATG	ASO- 1751	OxyTs OxyMCs OxyAs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs
1655	307500	307517	TCATGCACCTCA GAAACAT	ASO- 1752	OxyTs OxyMCs OxyAs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs
1656	307500	307518	TTCACTGCACTC AGAAACAT	ASO- 1753	OxyTs OxyTs OxyMCs OxyAs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs
1657	307584	307600	GTTGAAGTGTA	ASO-	OxyGs OxyTs OxyTs OxyGs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs
			AACAAT	1754	DNAas DNAs OxyMCs OxyAs OxyAs OxyT
1658	307887	307703	TGATGAAGAGT TGTACT	ASO- 1755	OxyTs OxyGs OxyAs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAs OxyTs OxyAs OxyMCs OxyT
1659	308035	308052	GATGTGAATTT TTCCAGT	ASO- 1756	OxyGs DNAs DNAts DNAs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs
1660	308141	308158	ACAGGATAAAG AAAAGAG	ASO- 1757	OxyAs OxyMCs OxyAs OxyGs DNAs DNAs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs
1661	308374	308393	ATTATAAACCTT TAAATCT	ASO- 1758	OxyAs OxyTs OxyTs OxyAs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs
1662	308896	308912	AGGACTGTGAA TTACTA	ASO- 1759	OxyAs OxyGs OxyGs DNAs DNAs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyMCs OxyTs OxyA
1663	309052	309069	ATCAGAAAAGC TTCAACC	ASO- 1760	OxyAs OxyTs OxyMCs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs
1664	309052	309070	TATCAGAAAAG CTTCAACC	ASO- 1761	OxyTs OxyAs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs
1665	309052	309071	TTATCAGAAA GCTTCAACC	ASO- 1762	OxyTs OxyTs OxyAs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs
1666	309053	309070	TATCAGAAAAG CTTCAAC	ASO- 1763	OxyTs OxyAs OxyTs OxyMCs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs
1667	309053	309071	TTATCAGAAA GCTTCAAC	ASO- 1764	OxyTs OxyTs OxyAs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs
1668	309053	309072	ATTATCAGAAA AGCTTCAAC	ASO- 1765	OxyAs OxyTs OxyTs OxyAs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs
1669	309054	309072	ATTATCAGAAA AGCTTCAA	ASO- 1766	OxyAs OxyTs OxyTs OxyAs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs
1670	309056	309074	TAATTATCAGA AAAGCTTC	ASO- 1767	OxyTs OxyAs OxyAs OxyTs DNAts DNAs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs
1671	309057	309074	TAATTATCAGA AAAGCTT	ASO- 1768	OxyTs OxyAs OxyAs OxyTs DNAts DNAs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs
1672	309065	309082	TTGTGTAATAAT TATCAG	ASO- 1769	OxyTs OxyTs OxyGs OxyTs DNAs DNAts DNAs DNAs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyTs OxyMCs OxyAs OxyG
1673	309383	309402	TAGAAGATAAT AAATGTGTA	ASO- 1770	OxyTs OxyAs OxyGs OxyAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs
1674	309427	309443	ATATACAGTGT CCCATG	ASO- 1771	OxyAs OxyTs DNAs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs
1675	309427	309444	TATATACAGTG TCCCATG	ASO- 1772	OxyTs DNAs DNAts DNAs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs
1676	309428	309444	TATATACAGTG	ASO-	OxyTs OxyAs OxyTs DNAs DNAts DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs



SEQ ID No.	Нач #1 (SEQ ID NO: 1)	Кон #1 (SEQ ID NO: 1)	Нач #2 (SEQ ID NO: 1)	Кон #2 (SEQ ID NO: 1)	Нач #3 (SEQ ID NO: 1)	Кон #3 (SEQ ID NO: 1)	ASO последов.	ASO No.	ASO с химической структурой
225	56869	56886	119837	119854	--	--	TAAAAAGTGG TAGATTCC	ASO-0293	OxyTs OxyAs OxyAs OxyAs DNAas DNAas DNAgs DNAts DNAgs DNAgs DNAts DNAas DNAgs DNAas OxyTs OxyTs OxyMCs OxyMC
226	56869	56887	119837	119855	--	--	TTAAAAAGTG GTAGATTCC	ASO-0295	OxyTs OxyTs OxyAs OxyAs DNAas DNAas DNAas DNAgs DNAts DNAgs DNAgs DNAts DNAas DNAgs DNAas OxyTs OxyTs OxyMCs OxyMC
265	69183	69202	69439	69458	--	--	ATATTCATACA TACATATTC	ASO-0333	OxyAs OxyTs OxyAs OxyTs DNAts DNAcs DNAas DNAts DNAas DNAcs DNAas DNAts DNAas DNAcs DNAas OxyTs OxyTs OxyMC
287	76153	76170	77746	77763	--	--	AGAGAATGAA AGTCTACA	ASO-0354	OxyAs OxyGs OxyAs DNAgs DNAas DNAas DNAts DNAgs DNAas DNAas DNAas DNAas DNAts DNAcs OxyTs OxyAs OxyMCs OxyA
288	76153	76171	77746	77764	--	--	CAGAGAATGA AAGTCTACA	ASO-0356	OxyMCs OxyAs OxyGs DNAgs DNAas OxyTs OxyAs OxyMCs OxyA
289	76153	76172	77746	77765	--	--	CCAGAGAATG AAAGTCTACA	ASO-0358	OxyMCs OxyMCs OxyAs DNAgs DNAas DNAgs DNAas OxyMCs OxyA
290	76154	76171	77747	77764	--	--	CAGAGAATGA AAGTCTAC	ASO-0360	OxyMCs OxyAs OxyGs OxyAs DNAgs DNAas DNAas DNAts DNAgs DNAas DNAas DNAas DNAgs DNAts DNAcs OxyTs OxyAs OxyMC
291	76154	76172	77747	77765	--	--	CCAGAGAATG AAAGTCTAC	ASO-0362	OxyMCs OxyMCs OxyAs DNAgs DNAas DNAgs DNAas OxyAs OxyMC
292	76154	76173	77747	77766	--	--	ACCAGAGAAT GAAAGTCTAC	ASO-0364	OxyAs OxyMCs OxyMCs OxyAs DNAgs DNAas DNAgs DNAas OxyAs OxyMC
293	76155	76172	77748	77765	--	--	CCAGAGAATG AAAGTCTA	ASO-0366	OxyMCs OxyMCs OxyAs DNAgs DNAas DNAgs DNAas OxyAs OxyMCs OxyTs OxyA
294	76155	76173	77748	77766	--	--	ACCAGAGAAT GAAAGTCTA	ASO-0368	OxyAs OxyMCs OxyMCs OxyAs DNAgs DNAas OxyTs OxyA
295	76155	76174	77748	77767	--	--	AACCAGAGAA TGAAAGTCTA	ASO-0370	OxyAs OxyAs OxyMCs DNAcs DNAas DNAgs DNAas DNAgs DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas OxyTs OxyMCs OxyTs OxyA
296	76156	76173	77749	77766	--	--	ACCAGAGAAT GAAAGTCT	ASO-0372	OxyAs OxyMCs OxyMCs OxyAs DNAgs DNAas OxyMCs OxyT
297	76156	76174	77749	77767	--	--	AACCAGAGAA TGAAAGTCT	ASO-0374	OxyAs OxyAs OxyMCs OxyMCs DNAas DNAgs DNAas DNAgs DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas OxyTs OxyMCs OxyT
298	76157	76173	77750	77766	--	--	ACCAGAGAAT GAAAGTC	ASO-0376	OxyAs OxyMCs OxyMCs OxyAs DNAgs DNAas DNAgs DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas OxyTs OxyMC
299	76157	76174	77750	77767	--	--	AACCAGAGAA TGAAAGTC	ASO-0378	OxyAs OxyAs OxyMCs OxyMCs DNAas DNAgs DNAas DNAgs DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas OxyTs OxyMC
300	76157	76175	77750	77768	--	--	GAACCAGAGA ATGAAAGTC	ASO-0380	OxyGs OxyAs OxyAs OxyMCs DNAcs DNAas DNAgs DNAas DNAgs DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas OxyTs OxyMC
301	76158	76175	77751	77768	--	--	GAACCAGAGA ATGAAAGT	ASO-0382	OxyGs OxyAs OxyAs OxyMCs DNAcs DNAas DNAgs DNAas DNAgs DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas DNAas OxyTs OxyMC
302	76159	76178	77752	77771	--	--	ATGGAACCAG AGAATGAAAG	ASO-0384	OxyAs OxyTs OxyGs DNAgs DNAas OxyAs OxyAs

									OxyAs OxyG
303	76160	76178	77753	77771	--	--	ATGGAACCCAG AGAAATGAAA	ASO- 0386	OxyAs OxyTs OxyGs OxyGs DNAAs DNAAs DNAcs DNAcs DNAcs DNAcs DNAAs DNAAs DNAAs DNAAs DNAts DNAts DNAts DNAts OxyAs OxyAs OxyA
385	102012	102028	103215	103231	--	--	AATGTAACCTG TTGAGT	ASO- 0463	OxyAs OxyAs OxyTs OxyGs DNAts DNAAs DNAAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts OxyGs OxyAs OxyGs OxyT
386	102012	102029	103215	103232	--	--	AAATGTAACCT GTTGAGT	ASO- 0465	OxyAs OxyAs OxyAs OxyTs DNAts DNAts DNAAs DNAAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts OxyGs OxyAs OxyGs OxyT
387	102012	102030	103215	103233	--	--	GAAATGTAACCT TGTGAGT	ASO- 0467	OxyGs OxyAs OxyAs OxyAs DNAts DNAts DNAts DNAAs DNAAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts OxyGs OxyAs OxyGs OxyT
388	102012	102031	103215	103234	--	--	AGAAATGTAA CTTGTTGAGT	ASO- 0469	OxyAs OxyGs OxyAs OxyAs DNAAs DNAts DNAts DNAts DNAAs DNAAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts OxyGs OxyT
389	102013	102029	103216	103232	--	--	AAATGTAACCT GTTGAG	ASO- 0471	OxyAs OxyAs OxyAs OxyTs DNAts DNAts DNAAs DNAAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts OxyTs OxyGs OxyAs OxyG
390	102013	102030	103216	103233	--	--	GAAATGTAACCT TGTGAG	ASO- 0473	OxyGs OxyAs OxyAs OxyAs DNAts DNAts DNAts DNAAs DNAAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts OxyTs OxyGs OxyAs OxyG
391	102013	102031	103216	103234	--	--	AGAAATGTAA CTTGTTGAG	ASO- 0475	OxyAs OxyGs OxyAs DNAAs DNAAs DNAts DNAts DNAts DNAAs DNAAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts OxyTs OxyGs OxyAs OxyG
392	102013	102032	103216	103235	--	--	TAGAAATGTAA CTTGTTGAG	ASO- 0477	OxyTs OxyAs OxyGs OxyAs DNAAs DNAAs DNAts DNAts DNAts DNAAs DNAAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts OxyGs OxyAs OxyG
393	102014	102031	103217	103234	--	--	AGAAATGTAA CTTGTTGA	ASO- 0479	OxyAs OxyGs OxyAs OxyAs DNAAs DNAts DNAts DNAts DNAAs DNAAs DNAts DNAts DNAts DNAts OxyTs OxyTs OxyGs OxyA
394	102014	102032	103217	103235	--	--	TAGAAATGTAA CTTGTTGA	ASO- 0481	OxyTs OxyAs OxyGs OxyAs DNAAs DNAAs DNAts DNAts DNAts DNAAs DNAAs DNAts DNAts DNAts DNAts OxyTs OxyGs OxyA
395	102014	102033	103217	103236	--	--	CTAGAAATGTA ACTTGTTGA	ASO- 0483	OxyMCs OxyTs OxyAs DNAts DNAAs DNAAs DNAAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts OxyTs OxyGs OxyA
396	102015	102032	103218	103235	--	--	TAGAAATGTAA CTTGTTG	ASO- 0485	OxyTs OxyAs OxyGs OxyAs DNAAs DNAAs DNAts DNAts DNAts DNAAs DNAAs DNAts DNAts DNAts OxyGs OxyTs OxyTs OxyG
397	102015	102033	103218	103236	--	--	CTAGAAATGTA ACTTGTTG	ASO- 0487	OxyMCs OxyTs OxyAs OxyGs DNAAs DNAAs DNAAs DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts DNAts OxyTs OxyTs OxyG
398	102015	102034	103218	103237	--	--	CCTAGAAATG TAACCTGTTG	ASO- 0489	OxyMCs OxyMCs DNAts DNAAs DNAts DNAAs DNAAs DNAAs DNAts DNAts DNAts DNAAs DNAAs DNAts DNAts OxyGs OxyTs OxyTs OxyG
399	102016	102033	103219	103236	--	--	CTAGAAATGTA ACTTGTT	ASO- 0491	OxyMCs OxyTs OxyAs OxyGs DNAAs DNAAs DNAAs DNAts DNAts DNAts DNAAs DNAAs DNAts DNAts OxyTs OxyGs OxyTs OxyT
400	102016	102034	103219	103237	--	--	CCTAGAAATG TAACCTGTT	ASO- 0493	OxyMCs OxyMCs OxyTs OxyAs DNAts DNAAs DNAAs DNAAs DNAts DNAts DNAts DNAAs DNAAs DNAts DNAts DNAts DNAts OxyTs OxyT
401	102016	102035	103219	103238	--	--	ACCTAGAAAT GTAACCTGTT	ASO- 0495	OxyAs OxyMCs OxyMCs DNAts DNAAs DNAts DNAAs DNAAs DNAAs DNAts DNAts DNAts DNAAs DNAAs DNAts DNAts DNAts OxyGs OxyTs OxyT
402	102017	102034	103220	103237	--	--	CCTAGAAATG TAACCTGT	ASO- 0497	OxyMCs OxyMCs OxyTs DNAAs DNAts DNAAs DNAAs DNAAs DNAts DNAts DNAts DNAAs DNAAs DNAts OxyTs OxyTs OxyGs OxyT
403	102017	102035	103220	103238	--	--	ACCTAGAAAT GTAACCTGT	ASO- 0499	OxyAs OxyMCs OxyMCs DNAts DNAAs DNAts DNAAs DNAAs DNAAs DNAts DNAts DNAts DNAAs DNAAs DNAts OxyTs OxyGs OxyT

404	102017	102036	103220	103239	--	--	CACCTAGAAA TGTAACCTGT	ASO- 0501	OxyMCs OxyAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyTs OxyGs OxyT
405	102018	102035	103221	103238	--	--	ACCTAGAAAT GTAACCTTG	ASO- 0503	OxyAs OxyMCs OxyMCs OxyTs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyMCs OxyTs OxyTs OxyG
406	102018	102036	103221	103239	--	--	CACCTAGAAA TGTAACCTG	ASO- 0505	OxyMCs OxyAs OxyMCs OxyMCs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyTs OxyTs OxyG
407	102018	102037	103221	103240	--	--	ACACCTAGAA ATGTAACCTG	ASO- 0507	OxyAs OxyMCs OxyAs OxyMCs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyTs OxyTs OxyG
408	102019	102036	103222	103239	--	--	CACCTAGAAA TGTAACCTT	ASO- 0509	OxyMCs OxyAs OxyMCs OxyMCs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyAs OxyMCs OxyTs OxyT
409	102019	102037	103222	103240	--	--	ACACCTAGAA ATGTAACCTT	ASO- 0511	OxyAs OxyMCs OxyAs OxyMCs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyAs OxyMCs OxyTs OxyT
410	102020	102036	103223	103239	--	--	CACCTAGAAA TGTAACCT	ASO- 0513	OxyMCs OxyAs OxyMCs OxyMCs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyAs OxyAs OxyMCs OxyT
411	102020	102037	103223	103240	--	--	ACACCTAGAA ATGTAACCT	ASO- 0515	OxyAs OxyMCs OxyAs OxyMCs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyAs OxyAs OxyMCs OxyT
412	102024	102041	103227	103244	--	--	CTATACACCTA GAAATGT	ASO- 0517	OxyMCs OxyTs OxyAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyAs OxyTs OxyGs OxyT
413	102024	102042	103227	103245	--	--	ACTATACACCT AGAAATGT	ASO- 0519	OxyAs OxyMCs OxyTs OxyAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyTs OxyGs
									OxyT
414	102024	102043	103227	103246	--	--	TACTATACACC TAGAAATGT	ASO- 0521	OxyTs OxyAs OxyMCs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyTs OxyTs OxyGs OxyT
415	102025	102043	103228	103246	--	--	TACTATACACC TAGAAATG	ASO- 0523	OxyTs OxyAs OxyMCs OxyTs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyAs OxyAs OxyTs OxyG
416	102026	102043	103229	103246	--	--	TACTATACACC TAGAAAT	ASO- 0525	OxyTs OxyAs OxyMCs OxyTs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyAs OxyAs OxyT
417	102026	102044	103229	103247	--	--	CTACTATACAC CTAGAAAT	ASO- 0527	OxyMCs OxyTs OxyAs OxyMCs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyAs OxyAs OxyAs OxyT
418	102026	102045	103229	103248	--	--	CCTACTATACA CCTAGAAAT	ASO- 0529	OxyMCs OxyMCs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyAs OxyAs OxyT
419	102027	102044	103230	103247	--	--	CTACTATACAC CTAGAAA	ASO- 0531	OxyMCs OxyTs OxyAs OxyMCs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyAs OxyAs OxyA
420	102027	102045	103230	103248	--	--	CCTACTATACA CCTAGAAA	ASO- 0533	OxyMCs OxyMCs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs DNAs OxyAs OxyAs OxyA
421	102027	102046	103230	103249	--	--	TCCTACTATAC ACCTAGAAA	ASO- 0535	OxyTs OxyMCs OxyMCs DNAs OxyAs OxyA
422	102028	102047	103231	103250	--	--	TCCTACTATA CACCTAGAA	ASO- 0537	OxyTs OxyTs OxyMCs DNAs OxyAs OxyA
423	102029	102046	103232	103249	--	--	TCCTACTATAC	ASO-	OxyTs OxyMCs DNAs DNAs DNAs DNAs





SEQ ID No.	Начал. (SEQ ID NO: 1)	Конеч. (SEQ ID NO: 1)	DES No.	ASO с конструкцией	ASO No.
24	2566	2583	DES-0002	GAtaatttggcagCATA	ASO-0002
25	2566	2584	DES-0003	TGAtaatttggcagcATA	ASO-0003
27	2567	2584	DES-0005	TGAtaatttggcagCAT	ASO-0005
55	3576	3593	DES-0135	ATTGcaataaataTGGA	ASO-0135
61	5256	5274	DES-0141	GATTtatttcaglaTTTG	ASO-0141
63	6204	6221	DES-0143	ACTTatataattGACA	ASO-0143
71	8068	8085	DES-0150	TTTCttaaatcaaTACT	ASO-0150
75	9246	9263	DES-0154	TGTAtagtgagataTTTT	ASO-0154
79	10665	10684	DES-0158	GAAAtcaaatatccAGAA	ASO-0158
84	12135	12154	DES-0162	AGAAaatactgaattaTACA	ASO-0162
85	12329	12346	DES-0163	GTAGaatggatcaaAATT	ASO-0163
92	14390	14407	DES-0170	ATCTtagtttgggTTTTG	ASO-0170
102	17218	17235	DES-0179	ACAGtttatagataAGA	ASO-0179
105	17708	17725	DES-0182	AGTCattaatcttTATC	ASO-0182
114	21808	21826	DES-0190	TCCTtgtaattctgAAT	ASO-0190
128	26381	26397	DES-0203	GAGAtcaataaagTATA	ASO-0203
130	28249	28265	DES-0208	AGATatagtactTAAC	ASO-0208
138	29430	29446	DES-0212	AATAttattggftGAGC	ASO-0212
158	35743	35762	DES-0231	TACatattatattactcCTC	ASO-0231

161	37100	37119	DES-0234	ATTTagcacatacattTAAC	ASO-0234
178	41742	41758	DES-0249	CACAaatcattagTCTA	ASO-0249
180	42531	42548	DES-0251	TTCAtattatgctgTTTT	ASO-0251
186	44345	44361	DES-0257	AAAGtgagtgtaAGGT	ASO-0257
190	46568	46586	DES-0261	TGTtctaggttcatTTT	ASO-0261
195	47770	47788	DES-0265	TAATtcatcatgtaTCAG	ASO-0265
200	49272	49289	DES-0270	GAAAtctgtaataCTTT	ASO-0270
202	50024	50041	DES-0272	CATTaaataactG TTC	ASO-0272
234	58780	58796	DES-0304	GTTGagaatacagATTG	ASO-0304
264	69068	69086	DES-0332	ATACattttacattaTTCT	ASO-0332
327	84562	84581	DES-0409	TTTgttcaccattttaTAC	ASO-0409
387	102012	102030	DES-0467	GAAAtgtaactgtGAGT	ASO-0467
390	102013	102030	DES-0473	GAAAtgtaactgtGAG	ASO-0473
396	102015	102032	DES-0485	TAGAaatgtaactGTTG	ASO-0485
441	103690	103708	DES-0570	AAATcgttcttacaTGAA	ASO-0570
446	104608	104625	DES-0574	ATTAttatgggtTTGT	ASO-0574
457	114694	114710	DES-0583	TAGAttataaggATTG	ASO-0583
463	116502	116519	DES-0589	TTTatgaagttctgTGG	ASO-0589
467	117904	117921	DES-0593	GTCTtatattacatCAA	ASO-0593
513	131977	131995	DES-0637	GTGgagattaggataTTG	ASO-0637

516	131978	131997	DES-0643	CAGTggagatttaggatATT	ASO-0643
519	131980	131997	DES-0649	CAGTggagatttaggATA	ASO-0649
523	132017	132034	DES-0657	TGTAtaattcacaTGTT	ASO-0657
524	132017	132035	DES-0659	ATGTataattcacaTGTT	ASO-0659
636	157447	157465	DES-0769	TTTAtaatctcattTACT	ASO-0769
640	159834	159851	DES-0773	ACACtatttagttCTTT	ASO-0773
657	165142	165160	DES-0788	ATTtattgagtacaggCAG	ASO-0788
659	166220	166239	DES-0790	ATGgtctattaatgtgCAA	ASO-0790
700	176162	176178	DES-0836	GTATagtatagatTAGT	ASO-0836
740	184958	184975	DES-0874	TTGTttagtattcaTTTC	ASO-0874
822	209852	209868	DES-0951	TGccactatgtctCAA	ASO-0951
827	210416	210435	DES-0956	TTAgatattcattgttcAGT	ASO-0956
832	211327	211344	DES-0960	TTTTaattcaaccAGTA	ASO-0960
965	216411	216429	DES-1081	TTTAacttactataTTGG	ASO-1081
981	220916	220933	DES-1096	CAACAaccatttatAGCA	ASO-1096
982	220916	220934	DES-1097	TCaacaaccatttataGCA	ASO-1097
983	220917	220934	DES-1098	TCAACAaccatttatAGC	ASO-1098
984	220917	220935	DES-1099	GTCaacaaccatttataGC	ASO-1099
986	220918	220935	DES-1101	GTCACAaccatttaTAG	ASO-1101
989	220919	220936	DES-1104	TGTCaacaaccatttaTA	ASO-1104

1015	223970	223987	DES-1131	TCAAtgtttccaaaCAAT	ASO-1131
1065	227969	227987	DES-1179	ATTAtctattatgttGTTT	ASO-1179
1071	229629	229646	DES-1185	TCTTtctattaccATTC	ASO-1185
1155	244274	244291	DES-1266	GTAGaatatagagaATGA	ASO-1266
1247	248053	248069	DES-1357	TCaagcagtctacaGTC	ASO-1357
1249	248054	248070	DES-1359	TTCaagcagtctacAGT	ASO-1359
1326	251988	252004	DES-1435	CAGttgtgtttatIGGA	ASO-1435
1359	253080	253097	DES-1468	ATTAAattaatcccAAGA	ASO-1468
1363	253647	253664	DES-1472	CttttctgaattgaCCAG	ASO-1472
1371	253676	253691	DES-1480	ATCActcgaacacTCG	ASO-1480
1387	256887	256904	DES-1495	TttgtgtttatctGTGG	ASO-1495
1389	256888	256905	DES-1497	CtttgtgtttatcTGTG	ASO-1497
1390	256889	256906	DES-1498	GCtttgtgtttatctGT	ASO-1498
1409	258296	258315	DES-1517	TAAAcactataattgaGGC	ASO-1517
1415	258714	258732	DES-1523	GCAAaagaccttattctTG	ASO-1523
1420	258716	258732	DES-1528	GCAAaagaccttatTCT	ASO-1528
1429	258966	258982	DES-1537	TCaggggttggaTTAC	ASO-1537
1475	261720	261737	DES-1582	TCAAttattagttgtCATT	ASO-1582
1508	277421	277440	DES-1612	ATTGtattcttgattTTAC	ASO-1612
1524	282021	282039	DES-1627	GTTattattatttcaGGT	ASO-1627
1530	283532	283549	DES-1632	TGTtagttttattctCAG	ASO-1632
1659	308035	308052	DES-1756	GatgtgaattttcCAGT	ASO-1756
1662	308896	308912	DES-1759	AGGactgtgaattaCTA	ASO-1759
1663	309052	309069	DES-1760	ATCagaaaagcttcAACC	ASO-1760
1676	309428	309444	DES-1773	TATatacaglgccCAT	ASO-1773
1685	309482	309501	DES-1782	CACAaatttattaactCTTA	ASO-1782
1686	309483	309501	DES-1783	CACAaatttattaacTCTT	ASO-1783
1687	309483	309502	DES-1784	TCACAaatttattaacTCTT	ASO-1784
1688	309484	309501	DES-1785	CACAaatttattaacTCT	ASO-1785
1690	309484	309503	DES-1787	ATCAcaaatattataCTCT	ASO-1787

Фиг. 3

ASO_NO	Единиц. измер., 25 мкМ HEK293, мРНК, %UTC	Единиц. измер., 500 нМ чел. iPSC-СМ, мРНК, %UTC
ASO-0003	12.99	
ASO-0005	12.40	
ASO-0190	17.39	
ASO-0231	2.69	12.27
ASO-0261	7.88	43.24
ASO-0409	18.68	
ASO-0589	17.40	
ASO-0637	4.23	17.48
ASO-0643	10.78	
ASO-0649	8.04	
ASO-0788	13.01	
ASO-0790	11.02	
ASO-0956	5.12	15.39
ASO-1359	14.79	19.47
ASO-1435	6.76	12.42
ASO-1517	19.20	
ASO-1627	10.31	
ASO-1632	13.79	
ASO-1759	12.88	
ASO-1773	12.70	

Фиг. 4

ASO_NO	СМК2D/GAPDH (% контр)
ASO-0002	82
ASO-1104	56
ASO-1099	87
ASO-1096	69
ASO-1101	65
ASO-1097	77
ASO-1098	77
ASO-0951	75
ASO-1528	81
ASO-1756	76
ASO-1784	70
ASO-1472	83
ASO-1787	69
ASO-1760	71
ASO-1783	59
ASO-1782	74
ASO-1497	70
ASO-1498	67
ASO-1785	66
ASO-1523	73
ASO-1468	70
ASO-1357	88
ASO-1537	78
ASO-1495	70
ASO-1480	70

Фиг. 5

