

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202393546** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2024.03.20

(22) Дата подачи заявки
2022.06.23

(51) Int. Cl. **C12N 15/113** (2010.01)
A61K 31/711 (2006.01)
A61K 31/712 (2006.01)
A61K 31/7125 (2006.01)
A61K 48/00 (2006.01)
A61P 21/04 (2006.01)

(54) **КОМБИНАЦИЯ АНТИСМЫСЛОВЫХ ОЛИГОМЕРОВ**

(31) **2021-104145**

(32) **2021.06.23**

(33) **JP**

(86) **PCT/JP2022/025120**

(87) **WO 2022/270585 2022.12.29**

(71) Заявитель:
**НИППОН СИНЯКУ КО.,
ЛТД.; НЭШНЛ СЕНТЕР
ОФ НЬЮРОЛОДЖИ ЭНД
САЙКАЙЭТРИ (JP)**

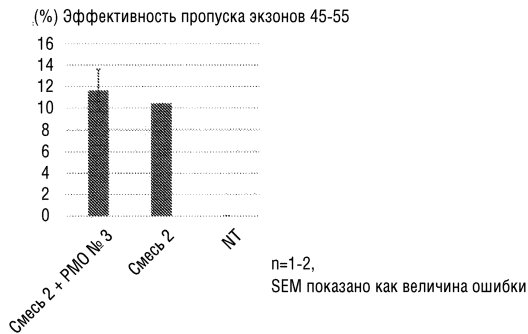
(72) Изобретатель:

**Тоне Юитиро, Аоки Йосицугу,
Мотохаси Норико (JP)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) В изобретении описана комбинация антисмысловых олигомеров или их фармацевтически приемлемых солей или их гидратов, которые вызывают одновременный пропуск любых двух или более последовательно расположенных экзонов, выбранных из группы, состоящей из 45-го экзона по 55-й экзон в пре-мРНК дистрофина человека.



A1

202393546

202393546

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-579307EA/030

КОМБИНАЦИЯ АНТИСМЫСЛОВЫХ ОЛИГОМЕРОВ

Область техники

[0001]

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции или к фармацевтической комбинации для применения при лечении мышечной дистрофии, к способу лечения мышечной дистрофии и т.п.

Предпосылки создания изобретения

[0002]

В последние годы, внимание специалистов привлекла терапия посредством пропуска экзона, которая включает пропуск экзона гена, имеющего мутацию, вызывающую заболевание, при котором продуцируется белок, обладающий частичными функциями, и которое тем самым должно быть подвергнуто лечению. Примеры заболеваний, которые можно лечить с помощью такой терапии с пропуском экзонов, включают мышечную дистрофию Дюшенна (МДД).

[0003]

МДД представляет собой наиболее распространенную форму наследственного прогрессирующего мышечного заболевания, которым страдает один из приблизительно 3500 новорожденных мальчиков. Хотя у пациентов с МДД в младенчестве и в детстве двигательные функции редко отличаются от таковых у здоровых людей, мышечная слабость наблюдается у детей приблизительно в возрасте от 4 до 5 лет. Затем, с возрастом, мышечная слабость у пациентов с МДД прогрессирует вплоть до потери способности передвигаться приблизительно к 12 годам и смерти из-за сердечной или дыхательной недостаточности в возрасте двадцати лет. Поэтому было бы очень желательно разработать эффективное терапевтическое средство.

[0004]

Известно, что МДД вызывается мутацией гена дистрофина. Ген дистрофина расположен на X-хромосоме и представляет собой огромный ген, состоящий из 2,2 миллиона пар оснований ДНК. ДНК транскрибируется в пре-мРНК, а интроны удаляются в результате сплайсинга для синтеза мРНК из 13993 оснований, в которых 79 экзонов соединены вместе. Эта мРНК транслируется в 3685 аминокислот с образованием белка дистрофина. Белок дистрофин связан с поддержанием стабильности мембран мышечных клеток и необходим для того, чтобы мышечные клетки были менее хрупкими. У пациентов с МДД имеется мутация в гене дистрофина, и, следовательно, функциональный белок дистрофин редко экспрессируется в мышечных клетках пациентов. Следовательно, структура мышечных клеток не может сохраняться во время мышечного сокращения в организме пациентов с МДД, что приводит к большому притоку ионов кальция в мышечные клетки. Следовательно, некроз и фиброз мышечных клеток прогрессируют, а поэтому мышечные клетки в конечном итоге могут регенерироваться, но с большим

трудом.

[0005]

Мышечная дистрофия Беккера (МДБ) также вызвана мутацией гена дистрофина. Ее симптомы включают мышечную слабость, но обычно они являются легкими и прогрессируют медленнее по сравнению с МДД. Во многих случаях, начало развития такого заболевания происходит во взрослом возрасте. Считается, что различия в клинических симптомах между МДД и МДБ заключаются в том, нарушена ли в результате мутации рамка считывания аминокислот при трансляции мРНК дистрофина в белок дистрофина или нет (непатентный документ 1). Более конкретно, при МДД, наличие мутации сдвигает рамку считывания аминокислот так, что экспрессия функционального белка дистрофина прекращается, тогда как при МДБ, белок дистрофин, который способен функционировать, хотя и в несовершенной форме, вырабатывается, поскольку рамка считывания аминокислоты сохраняется, тогда как часть экзонов удаляется в результате мутации.

[0006]

Ожидается, что пропуск экзонов послужит методом лечения МДД. Этот метод включает модификацию сплайсинга для восстановления аминокислотной рамки считывания мРНК дистрофина и индуцирования экспрессии белка дистрофина, функция которого является частично восстановленной (непатентный документ 2). Часть аминокислотной последовательности, подлежащая трансляции с экзона, который является мишенью для пропуска экзона, будет потеряна. По этой причине, белок дистрофин, экспрессируемый при таком лечении, становится короче обычного, но, поскольку рамка считывания аминокислот сохраняется, то частично сохраняется и функция стабилизации мышечных клеток. Следовательно, ожидается, что пропуск экзона приведет к появлению симптомов МДД, аналогичных симптомам МДБ, но в более легкой форме. Метод пропуска экзонов прошел испытания на животных с использованием мышей или собак и в настоящее время оценивается в клинических испытаниях с участием людей, страдающих МДД.

[0007]

Пропуск экзона может быть вызвано связыванием антисмысловых нуклеиновых кислот, нацеленных на сайт(ы), окружающий(е) либо 5'-, либо 3'-сайт сплайсинга, либо оба сайта, либо внутренние сайты экзона. Экзон будет включен в мРНК только в том случае, если оба его сайта сплайсинга распознаются сплайсосомным комплексом. Таким образом, пропуск экзона можно индуцировать путем нацеливания антисмысловых нуклеиновых кислот на сайты, окружающие сайты сплайсинга. Более того, связывание белка SR, богатого серином и аргинином, с экзонным энхансером сплайсинга (ESE) считается необходимым для распознавания экзона по механизму сплайсинга. Соответственно, пропуск экзонов также можно индуцировать путем нацеливания на ESE.

[0008]

Поскольку у пациентов с МДД мутация гена дистрофина может варьироваться,

однако, антисмысловые нуклеиновые кислоты необходимо конструировать на основе сайта или типа соответствующей генетической мутации. В настоящее время имеется множество сообщений об антисмысловой нуклеиновой кислоте, которая индуцирует пропуск экзона посредством нацеливания на одну последовательность последовательно расположенных оснований для одного экзона в гене дистрофина (патентные документы 1-6 и непатентные документы 1 и 2). Также сообщалось, что если антисмысловые нуклеиновые кислоты двух типов, нацеленные на один и тот же экзон гена дистрофина, смешиваются и действуют определенным образом (двойное нацеливание), то активность пропуска может быть усилена по сравнению с использованием каждой отдельно взятой антисмысловой нуклеиновой кислоты (Патентный документ 7).

[0009]

Внимание специалистов привлек метод, называемый пропуском нескольких экзонов, который включает пропуск множества экзонов (группы экзонов), а не одного экзона, как описано выше. Этот метод позволяет устранять мутации широкого спектра в гене дистрофина путем пропуска экзона. Так, например, экзоны с 45 по 55 в гене дистрофина известны как «горячие точки» генетических мутаций, и сообщалось, что пропуск этих 11 экзонов позволит лечить приблизительно 60% пациентов с МДД, имеющих делеционную мутацию (Непатентный документ 3). Известно, что у большинства пациентов с врожденным отсутствием экзонов с 45 по 55, симптомы либо отсутствуют, либо проявляются в легкой форме, хотя у них и развивается МДБ (Непатентный документ 4). Таким образом, ожидается, что препараты, способные индуцировать пропуск экзонов с 45 по 55, являются перспективными в качестве терапевтических средств при лечении МДД.

[0010]

Так, например, метод, в котором используются антисмысловые нуклеиновые кислоты, соответственно нацеленные на все экзоны в области, которая является мишенью для пропуска экзона (Непатентные документы 5, 7, 8 и 10), метод, в котором используются антисмысловые нуклеиновые кислоты, соответственно нацеленные на два различных экзона на 3'-стороне и 5'-стороне области, которая является мишенью для пропуска экзона (Непатентные документы 6 и 9 и Патентные документы 8, 9 и 11), а также способ, в котором используется антисмысловая нуклеиновая кислота, нацеленная только на экзон с 5'-стороны области, которая является мишенью для пропуска экзонов (Патентный документ 10), описаны как методы, индуцирующие пропуск множества экзонов.

Список цитируемой литературы

Патентная литература

[0011]

Патентный документ 1: Международная публикация WO2004/048570.

Патентный документ 2: Международная публикация W2009/139630.

Патентный документ 3: Международная публикация W2010/048586.

Патентный документ 4: Патентные публикации США № 2010/0168212.

Патентный документ 5: Международная публикация W2011/057350.

Патентный документ 6: Международная публикация W2006/000057.

Патентный документ 7: Международная публикация W2007/135105.

Патентный документ 8: Международная публикация W2004/083446.

Патентный документ 9: Международная публикация W2014/007620.

Патентный документ 10: Международная публикация W2019/200185.

Патентный документ 11: Международная публикация W2020/219820.

Непатентная литература

[0012]

Непатентный документ 1: Annemieke Aartsma-Rus et al., (2002) *Neuromuscular Disorders* 12: S71-S77

Непатентный документ 2: Wilton SD et al., *Molecular Therapy* 2007: 15: p. 1288-96

Непатентный документ 3: Christophe Beroud et al., *Human Mutation*, 28(2), 2007, 196-202.

Непатентный документ 4: Yusuke Echigoya et al., *Molecular Therapy - Nucleic Acids*, 4(2), 2015, e225

Непатентный документ 5: Yoshitsugu Aoki et al., *PNAS*, 109(34), 2012, 13763-13768.

Непатентный документ 6: Laura van Vliet et al., *BMC Medical Genetics*, 9, 105, 2008 г.

Непатентный документ 7: Joshua Lee et al., *PLoS ONE*, 13(5), e0197084, 2018 г.

Непатентный документ 8: Joshua Lee et al., *Methods in Molecular Biology*, 1828, 141-150, 2018

Непатентный документ 9: Annemieke Aartsma-Rus et al., *Am. J. Hum. Genet.* 74(1), 83-92, 2004

Непатентный документ 10: Yusuke Echigoya et al., *Molecular Therapy*, 27(11), 1-13, 2019

Описание сущности изобретения

Техническая проблема

[0013]

Эффекты препаратов, вызывающих одновременный пропуск множества экзонов (группы экзонов) в целевой пре-мРНК, не всегда являются достаточными. При вышеуказанных обстоятельствах были бы желательны лекарственные средства для лечения пациентов, имеющих различные мутации, посредством индуцирования одновременного пропуска множества экзонов (группы экзонов) в целевой пре-мРНК.

Решение проблемы

[0014]

Настоящее изобретение относится к комбинации антисмысловых олигомеров или их фармацевтически приемлемых солей или их гидратов, к фармацевтической композиции, к фармацевтической комбинации, к способу лечения мышечной дистрофии и

т.п. а именно, настоящее изобретение включает:

(1)

Комбинацию антисмысловых олигомеров или их фармацевтически приемлемых солей или их гидратов, которые вызывают одновременный пропуск любых двух или более последовательно расположенных экзонов, выбранных из группы, состоящей из экзона с 45-го по 55-й в пре-мРНК дистрофина человека,

где указанная комбинация содержит:

(i) первый антисмысловый олигомер или его фармацевтически приемлемую соль, или его гидрат, включающие:

олигомер первого звена, содержащий последовательность оснований, комплементарную последовательности оснований, состоящей из последовательности из 11 оснований в направлении вверх от 3'-конца 44-го интрона и последовательности из 69 оснований в направлении вниз от 5'-конца 45-го экзона в пре-мРНК дистрофина человека или ее частичной последовательности оснований; и

олигомер второго звена, содержащий последовательность оснований, комплементарную последовательности оснований с 52-го по 75-е основания в направлении вверх от 3'-конца 44-го интрона в пре-мРНК дистрофина человека, или ее частичной последовательности оснований; и

(ii) второй антисмысловый олигомер или его фармацевтически приемлемую соль, или его гидрат, содержащие последовательность оснований, комплементарную последовательности оснований, состоящей из последовательности из 33 оснований, в направлении выше от 3'-конца 54-го интрона и последовательности из 53 оснований в направлении ниже 5'-конца 55-го экзона в пре-мРНК дистрофина человека или ее частичной последовательности оснований.

(2)

Комбинацию согласно (1), где:

олигомер первого звена содержит последовательность оснований, комплементарную последовательности из 15-30 оснований оснований, состоящей из последовательности из 11 оснований в направлении вверх от 3'-конца 44-го интрона и последовательности из 69 оснований в направлении вниз от 5'-конца 45-го экзона в пре-мРНК дистрофина человека;

олигомер второго звена, содержит последовательность оснований, комплементарную последовательности из 1-10 оснований, состоящей из последовательности из 52-го по 75-е основания в направлении вверх от 3'-конца 44-го интрона в пре-мРНК дистрофина человека, и

второй антисмысловый олигомер содержит последовательность оснований, комплементарную последовательности из 15-30 оснований последовательности оснований, состоящей из последовательности из 33 оснований в направлении выше от 3'-конца 54-го интрона и последовательности из 53 оснований в направлении ниже от 5'-конца 55-го экзона пре-мРНК дистрофина человека.

(3)

Комбинацию согласно (1) или (2), где:

олигомер первого звена содержит последовательность оснований, комплементарную:

(a) любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 211-906;

(b) последовательности оснований, которая гибридизуется в жестких условиях с последовательностью оснований, комплементарной любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 211-906;

(c) последовательности оснований, которая по меньшей мере на 85% идентична любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 211-906, и имеет длину в пределах $\pm 15\%$ длины любой одной выбранной последовательности оснований; или

(d) частичной последовательности оснований любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из последовательностей оснований (a), (b) и (c), и/или

олигомер второго звена содержит последовательность оснований, комплементарную:

(a) любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-105;

(b) последовательности оснований, которая гибридизуется в жестких условиях с последовательностью оснований, комплементарной любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-105;

(c) последовательности оснований, которая по меньшей мере на 85% идентична любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-105, и имеет длину в пределах $\pm 15\%$ длины любой одной выбранной последовательности оснований; или

(d) частичной последовательности оснований любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из последовательностей оснований (a), (b) и (c).

(4)

Комбинацию согласно любому из (1)-(3), где

второй антисмысловый олигомер содержит последовательность оснований, комплементарную:

(a) любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 3507-4298;

(b) последовательности оснований, которая гибридизуется в жестких условиях с последовательностью оснований, комплементарной любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 3507-4298;

(c) последовательности оснований, которая по меньшей мере на 85% идентична

любой одной последовательностью оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 3507-4298, и имеет длину в пределах $\pm 15\%$ длины \pm любой одной выбранной последовательности оснований; или

(d) частичной последовательности оснований любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из последовательностей оснований (a), (b) и (c).

(5)

Комбинацию согласно любому из (1)-(4), где первый антисмысловый олигомер содержит олигомер первого звена и олигомер второго звена с 5'-концов в указанном порядке, олигомер первого звена содержит любую одну последовательность оснований, выбранную из SEQ ID NO: 907-1602, олигомер второго звена содержит любую одну последовательность оснований, выбранную из SEQ ID NO: 106-210, а второй антисмысловый олигомер содержит любую одну последовательность оснований, выбранную из SEQ ID NO: 4299-5090.

(6)

Комбинацию согласно любому из (1)-(5), где олигомер первого звена содержит любую одну последовательность оснований, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1180, 1190, 1201, 1212, 1222, 1224 и 1239.

(7)

Комбинацию согласно любому из (1)-(6), где олигомер второго звена содержит любую одну последовательность оснований, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 114, 124, 151, 201, 203 и 205.

(8)

Комбинацию согласно (6) или (7), где первый антисмысловый олигомер содержит олигомер первого звена и олигомер второго звена с 5'-концов в указанном порядке, и

олигомер первого звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 1201, а олигомер второго звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 151,

олигомер первого звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 1201, а олигомер второго звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 201,

олигомер первого звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 1201, а олигомер второго звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 203,

олигомер первого звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 1201, а олигомер второго звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 205,

олигомер первого звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 1239, а олигомер второго звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 114,

олигомер первого звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 1224, а олигомер второго звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 124,

олигомер первого звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 1180, а олигомер второго звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 151,

олигомер первого звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 1190, а олигомер второго звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 151,

олигомер первого звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 1212, а олигомер второго звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 151, или

олигомер первого звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 1222, а олигомер второго звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 151.

(9)

Комбинацию согласно любому из (1)-(8), где второй антисмысловый олигомер содержит последовательность оснований, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 4698, 4702, 4752, 4923, 4926, 4936 и 4977.

(10)

Комбинацию согласно любому из (1)-(9), где

первый антисмысловый олигомер содержит олигомер первого звена и олигомер второго звена с 5'-концов в указанном порядке, и

олигомер первого звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 1201, олигомер второго звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 151, а второй антисмысловый олигомер содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 4950,

олигомер первого звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 1201, олигомер второго звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 201, а второй антисмысловый олигомер содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 4950,

олигомер первого звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 1201, олигомер второго звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 203, а второй антисмысловый олигомер содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 4950,

олигомер первого звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 1201, олигомер второго звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 205, а второй антисмысловый олигомер содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 4950,

олигомер первого звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 1239, олигомер второго звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 114, а второй антисмысловый олигомер содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 4950,

олигомер первого звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 1224, олигомер второго звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 124, а второй антисмысловый олигомер содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 4950,

олигомер первого звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 1180, олигомер второго звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 151, а

второй антисмысловой олигомер содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 4977, или

олигомер первого звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 1180, олигомер второго звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 151, а второй антисмысловой олигомер содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 4977.

(11)

Комбинацию согласно любому из (5)-(10), где олигомер первого звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 1201, олигомер второго звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 151, а второй антисмысловой олигомер содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 4950 или 4880.

(12)

Комбинацию согласно любому из (1)-(11), дополнительно включающую:

(iii) третий антисмысловой олигомер или его фармацевтически приемлемую соль или его гидрат, содержащие последовательность оснований, комплементарную последовательности оснований, состоящей из последовательности из 23 оснований, в направлении выше 3'-конца 45-го экзона и последовательности из 73 оснований в направлении ниже 5'-конца 45-го интрона в пре-мРНК дистрофина человека или ее частичной последовательности оснований.

(13)

Комбинацию согласно (12), где третий антисмысловой олигомер содержит последовательность оснований, комплементарную последовательности из 15-30 оснований последовательности оснований, состоящей из последовательности из 23 оснований в направлении выше от 3'-конца 45-го экзона и последовательности из 73 оснований в направлении ниже от 5'-конца 45-го интрона в пре-мРНК дистрофина человека.

(14)

Комбинацию согласно (12) или (13), где третий антисмысловой олигомер содержит последовательность оснований, комплементарную:

(a) любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1603-2554;

(b) последовательности оснований, которая гибридизуется в жестких условиях с последовательностью оснований, комплементарной любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1603-2554;

(c) последовательности оснований, которая по меньшей мере на 85% идентична любой одной последовательностью оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1603-2554, и имеет длину в пределах $\pm 15\%$ длины любой одной выбранной последовательности оснований; или

(d) частичной последовательности оснований любой одной последовательности

оснований, выбранной из группы, состоящей из последовательностей оснований (a), (b) и (c).

(15-1)

Комбинацию согласно (14), где третий антисмысловый олигомер содержит последовательность оснований, комплементарную:

(a) любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1611-1654, 1664-1707, 1718-1761, 1773-1816, 1829-1872, 1886-1929, 1944-1987, 2003-2046, 2063-2106, 2124-2167, 2186-2229, 2249-2292, 2313-2356, 2378-2421, 2444-2487 и 2511-2554;

(b) последовательности оснований, которая гибридизуется в жестких условиях с последовательностью оснований, комплементарной любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1611-1654, 1664-1707, 1718-1761, 1773-1816, 1829-1872, 1886-1929, 1944-1987, 2003-2046, 2063-2106, 2124-2167, 2186-2229, 2249-2292, 2313-2356, 2378-2421, 2444-2487 и 2511-2554;

(c) последовательности оснований, которая по меньшей мере на 85% идентична любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1611-1654, 1664-1707, 1718-1761, 1773-1816, 1829-1872, 1886-1929, 1944-1987, 2003-2046, 2063-2106, 2124-2167, 2186-2229, 2249-2292, 2313-2356, 2378-2421, 2444-2487 и 2511-2554; и имеет длину в пределах $\pm 15\%$ длины любой выбранной последовательности оснований; или

(d) частичной последовательности оснований любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из последовательностей оснований (a), (b) и (c).

(15-2)

Комбинацию согласно (14), где третий антисмысловый олигомер содержит последовательность оснований, комплементарную:

(a) любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1614-1654, 1667-1707, 1721-1761, 1776-1816, 1832-1872, 1889-1929, 1947-1987, 2006-2046, 2066-2106, 2127-2167, 2189-2229, 2252-2292, 2316-2356, 2381-2421, 2447-2487 и 2514-2554;

(b) последовательности оснований, которая гибридизуется в жестких условиях с последовательностью оснований, комплементарной любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1614-1654, 1667-1707, 1721-1761, 1776-1816, 1832-1872, 1889-1929, 1947-1987, 2006-2046, 2066-2106, 2127-2167, 2189-2229, 2252-2292, 2316-2356, 2381-2421, 2447-2487 и 2514-2554;

(c) последовательности оснований, которая по меньшей мере на 85% идентична любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1614-1654, 1667-1707, 1721-1761, 1776-1816, 1832-1872, 1889-1929, 1947-1987, 2006-2046, 2066-2106, 2127-2167, 2189-2229, 2252-2292, 2316-2356, 2381-2421, 2447-2487 и 2514-2554; и имеет длину в пределах $\pm 15\%$ длины любой выбранной последовательности

оснований; или

(d) частичной последовательности оснований любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из последовательностей оснований (a), (b) и (c).

(16)

Комбинацию согласно (14), где третий антисмысловый олигомер содержит последовательность оснований, комплементарную:

(a) любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1617-1654, 1670-1707, 1724-1761, 1779-1816, 1835-1872, 1892-1929, 1950-1987, 2009-2046, 2069-2106, 2130-2167, 2192-2229, 2255-2292, 2319-2356, 2384-2421, 2450-2487 и 2517-2554;

(b) последовательности оснований, которая гибридизуется в жестких условиях с последовательностью оснований, комплементарной любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1617-1654, 1670-1707, 1724-1761, 1779-1816, 1835-1872, 1892-1929, 1950-1987, 2009-2046, 2069-2106, 2130-2167, 2192-2229, 2255-2292, 2319-2356, 2384-2421, 2450-2487 и 2517-2554;

(c) последовательности оснований, которая по меньшей мере на 85% идентична любой одной последовательностью оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1617-1654, 1670-1707, 1724-1761, 1779-1816, 1835-1872, 1892-1929, 1950-1987, 2009-2046, 2069-2106, 2130-2167, 2192-2229, 2255-2292, 2319-2356, 2384-2421, 2450-2487 и 2517-2554; и имеет длину в пределах $\pm 15\%$ длины любой выбранной последовательности оснований; или

(d) частичной последовательности оснований любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из последовательностей оснований (a), (b) и (c).

(17-1)

Комбинацию согласно любому из (1)-(14), где третий антисмысловый олигомер содержит последовательность оснований, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 3060, 3065, 3077, 3082, 3087, 3090, 3096, 3108, 3119 и 3320.

(17-2)

Комбинацию согласно любому из (1)-(14), где третий антисмысловый олигомер содержит последовательность оснований, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 3077, 3082, 3087, 3090, 3096, 3108 и 3119.

(17-3)

Комбинацию согласно любому из (1)-(14), где третий антисмысловый олигомер содержит последовательность оснований, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 3082, 3087, 3090, 3096, 3108 и 3119.

(18)

Комбинацию согласно любому из (12)-(17), где первый антисмысловый олигомер содержит олигомер первого звена и олигомер второго звена с 5'-концов в указанном

олигомер первого звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 1201, олигомер второго звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 151, второй антисмысловый олигомер содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 4923, а третий антисмысловый олигомер содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 3082,

олигомер первого звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 1201, олигомер второго звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 151, второй антисмысловый олигомер содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 4926, а третий антисмысловый олигомер содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 3082,

олигомер первого звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 1201, олигомер второго звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 151, второй антисмысловый олигомер содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 4936, а третий антисмысловый олигомер содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 3082,

олигомер первого звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 1201, олигомер второго звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 151, второй антисмысловый олигомер содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 4977, а третий антисмысловый олигомер содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 3082,

олигомер первого звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 1201, олигомер второго звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 151, второй антисмысловый олигомер содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 4977, а третий антисмысловый олигомер содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 3096, или

олигомер первого звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 1180, олигомер второго звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 151, второй антисмысловый олигомер содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 4977, а третий антисмысловый олигомер содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 3096.

(20)

Комбинацию согласно (18) или (19), где олигомер первого звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 1201, олигомер второго звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 151, второй антисмысловый олигомер содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 4950 или 4880, а третий антисмысловый олигомер содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 3082, 3090 или 3096.

(21)

Комбинацию согласно любому из (1)-(20), обеспечивающую пропуск всех экзонов от 45-го экзона до 55-го экзона в пре-мРНК дистрофина человека.

(22)

Комбинацию согласно любому из (1)-(11), где первый и второй антисмысловые олигомеры представляют собой олигонуклеотиды, или комбинацию согласно любому из (12)-(21), где первый-третий антисмысловые олигомеры представляют собой олигонуклеотиды. .

(23)

Комбинацию согласно (22), где сахарный фрагмент и/или фосфат-связывающая область по меньшей мере одного нуклеотида, составляющего олигонуклеотид, являются модифицированными.

(24)

Комбинацию согласно (22) или (23), где сахарный фрагмент по меньшей мере одного нуклеотида, составляющего олигонуклеотид, представляет собой рибозу, в которой 2'-ОН-группа заменена любой одной группой, выбранной из группы, состоящей из -OR, -R, -R'OR, -SH, -SR, -NH₂, -NHR, -NR₂, -N₃, -CN, -F, -Cl, -Br и -I

(где R представляет собой алкил или арил, а R' представляет собой алкилен).

(25)

Комбинацию согласно любому из (22)-(24), где фосфат-связывающая область по меньшей мере одного нуклеотида, составляющего олигонуклеотид, представляет собой любую область, выбранную из группы, состоящей из фосфоритионатной связи, фосфордитионатной связи, алкилфосфонатной связи, фосфорамидатной связи и боранофосфатной связи.

(26)

Комбинацию согласно любому из (1)-(11), где первый и второй антисмысловые олигомеры представляют собой морфолиноолигомеры, или комбинацию согласно любому из (12)-(21), где первый-третий антисмысловые олигомеры представляют собой олигонуклеотиды.

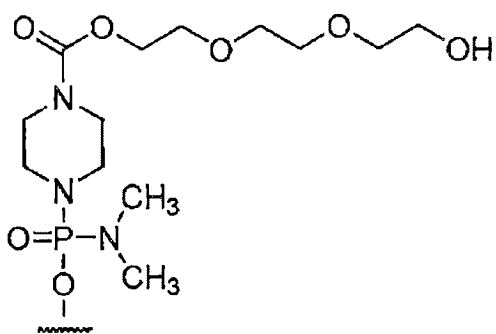
(27)

Комбинацию согласно (26), где первый-третий антисмысловые олигомеры представляют собой фосфордиамидат-морфолино-олигомеры.

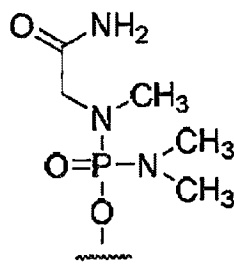
(28)

Комбинацию согласно (26) или (27), где 5'-конец каждого из антисмысловых олигомеров с первого по третий представляет собой группу, представленную любой из следующих химических формул (1)-(3):

[Химическая формула 1]



(1)



(2)



(3)

(29)

(a) Фармацевтическую композицию, содержащую первый и второй антисмысловые олигомеры согласно любому из (1)-(28), или их фармацевтически приемлемые соли, или их гидраты, или

(b) фармацевтическую комбинацию, содержащую (i) фармацевтическую композицию, содержащую первый антисмысловый олигомер согласно любому из (1)-(28), или его фармацевтически приемлемую соль, или его гидрат, и (ii) фармацевтическую композицию, содержащую второй антисмысловый олигомер согласно любому из (1)-(28), или его фармацевтически приемлемую соль, или его гидрат.

(30)

(a) Фармацевтическую композицию, содержащую антисмысловые олигомеры с первого по третий согласно любому из (12)-(28), или их фармацевтически приемлемые соли или их гидраты, или

(b) фармацевтическую комбинацию, содержащую (i) фармацевтическую композицию, содержащую первый антисмысловый олигомер согласно любому из (12)-(28), или его фармацевтически приемлемую соль, или его гидрат, (ii) фармацевтическую композицию, содержащую второй антисмысловый олигомер согласно любому из (12)-(28), или его фармацевтически приемлемую соль, или его гидрат, и (iii) фармацевтическую композицию, содержащую третий антисмысловый олигомер согласно любому из (12)-(28), или его фармацевтически приемлемую соль, или его гидрат.

(31)

Фармацевтическую композицию или фармацевтическую комбинацию согласно (29) или (30), где фармацевтическая композиция дополнительно содержит фармацевтически приемлемый носитель.

(32)

Фармацевтическую композицию или фармацевтическую комбинацию согласно любому из (29)-(31) для лечения мышечной дистрофии.

(33)

Фармацевтическую композицию или фармацевтическую комбинацию согласно любому из (29)-(32) для введения пациенту-человеку.

(34)

Способ лечения мышечной дистрофии, включающий введение пациенту с мышечной дистрофией (i) первого и второго антисмысловых олигомеров согласно любому из (1)-(28) или их фармацевтически приемлемых солей или их гидратов, (ii) антисмысловых олигомеров с первого по третий согласно любому из (12)-(28) или их фармацевтически приемлемых солей или их гидратов, или (iii) фармацевтической композиции или фармацевтической комбинации согласно любому из (29)-(33).

(35)

Способ лечения согласно (34), где пациентом с мышечной дистрофией является пациент с мутацией, которая представляет собой мишень для пропуска экзонов с 45 по 55 в гене дистрофина.

(36)

Способ лечения согласно (34) или (35), где пациентом является человек.

[0015]

Настоящее изобретение относится к комбинации антисмысловых олигомеров, которые вызывают одновременный пропуск множества экзонов в мишени. В другом своем аспекте, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции или комбинации для лечения пациентов с мышечной дистрофией, имеющих различные мутации, путем одновременного пропуска множества экзонов в целевой пре-мРНК. В своем альтернативном аспекте, настоящее изобретение относится к одновременному пропуску экзонов с 45 по 55 в пре-мРНК дистрофина человека с высокой эффективностью.

Краткое описание чертежей

[0016]

[Фигура 1] Фигура 1 представляет собой диаграмму, иллюстрирующую результаты изучения пропуска экзонов с 45 по 55 в пре-мРНК дистрофина мышцы в клетках H2K-mdx52 с помощью ОТ-ПЦР (общая концентрация добавленного РМО: 30 мкМ).

[Фигура 2] Фигура 2 представляет собой диаграмму, иллюстрирующую результаты изучения пропуска экзона 45 в пре-мРНК дистрофина мышцы в клетках H2K-mdx52 с помощью ОТ-ПЦР (общая концентрация добавленного РМО: 30 мкМ).

[Фигура 3] Фигура 3 представляет собой диаграмму, иллюстрирующую результаты изучения пропуска экзонов с 45 по 55 в пре-мРНК дистрофина мышцы в клетках H2K-mdx52 с помощью ОТ-ПЦР. На чертеже, «2-2» означает результат, полученный путем обработки Смесью 2+РМО №3 (1:1), «2-4» означает результат, полученный путем обработки Смесью 2+РМО №3 (1:2), «2-5» означает результат, полученный путем обработки только РМО № 3, «2-7» означает результат, полученный путем обработки только Смесью 2, а «NT» означает «не обработанный» (общая концентрация добавленного РМО: 15 мкМ).

[Фигура 4] Фигура 4 представляет собой диаграмму, иллюстрирующую результаты изучения пропуска экзона 45 в пре-мРНК дистрофина мышцы в клетках H2K-mdx52 с

помощью ОТ-ПЦР. На чертеже, «2-2» означает результат, полученный путем обработки Смесью 2+РМО №3 (1:1), «2-4» означает результат, полученный путем обработки Смесью 2+РМО №3 (1:2), «2-5» означает результат, полученный путем обработки только РМО № 3, «2-7» означает результат, полученный путем обработки только Смесью 2, а «NT» означает «не обработанный» (общая концентрация добавленного РМО: 15 мкМ).

[Фигура 5] Фигура 5 представляет собой диаграмму, иллюстрирующую результаты изучения пропуска экзонов с 45 по 55 в пре-мРНК дистрофина мышцы в клетках H2K-mdx52 с помощью ОТ-ПЦР. На чертеже, «3-2» означает результат, полученный путем обработки Смесью 2+РМО №4 (1:1), «3-4» означает результат, полученный путем обработки Смесью 2+РМО №4 (1:2), «3-5» означает результат, полученный путем обработки только РМО № 4, «3-7» означает результат, полученный путем обработки только Смесью 2, а «NT» означает «не обработанный» (общая концентрация добавленного РМО: 15 мкМ).

[Фигура 6] Фигура 6 представляет собой диаграмму, иллюстрирующую результаты изучения пропуска экзона 45 в пре-мРНК дистрофина мышцы в клетках H2K-mdx52 с помощью ОТ-ПЦР. На чертеже, «3-2» означает результат, полученный путем обработки Смесью 2+РМО №4 (1:1), «3-4» означает результат, полученный путем обработки Смесью 2+РМО №4 (1:2), «3-5» означает результат, полученный путем обработки только РМО № 4, «3-7» означает результат, полученный путем обработки только Смесью 2, а «NT» означает «не обработанный» (общая концентрация добавленного РМО: 15 мкМ).

[Фигура 7] Фигура 7 представляет собой диаграмму, иллюстрирующую результаты изучения пропуска экзонов с 45 по 55 в пре-мРНК дистрофина мышцы в клетках H2K-mdx52 с помощью ОТ-ПЦР. На чертеже, «2-1» означает результат, полученный путем обработки только Смесью 2, «2-2» означает результат, полученный путем обработки Смесью 2+РМО №3 (1:1), «2-3» означает результат, полученный путем обработки Смесью 2+РМО №4 (2:1), «2-4» означает результат, полученный путем обработки Смесью 2+РМО №3 (3:1), а «NT» означает «не обработанный» (общая концентрация добавленного РМО: 15 мкМ).

[Фигура 8] Фигура 8 представляет собой диаграмму, иллюстрирующую результаты изучения пропуска экзона 45 в пре-мРНК дистрофина мышцы в клетках H2K-mdx52 с помощью ОТ-ПЦР. На чертеже, «2-1» означает результат, полученный путем обработки только Смесью 2, «2-2» означает результат, полученный путем обработки Смесью 2+РМО №3 (1:1), «2-3» означает результат, полученный путем обработки Смесью 2+РМО №3 (2:1), «2-4» означает результат, полученный путем обработки Смесью 2+РМО №3 (3:1), а «NT» означает «не обработанный» (общая концентрация добавленного РМО: 15 мкМ).

[Фигура 9] Фигура 9 представляет собой диаграмму, иллюстрирующую результаты изучения пропуска экзонов с 45 по 55 в пре-мРНК дистрофина мышцы в клетках H2K-mdx52 с помощью ОТ-ПЦР. На чертеже, «НС» означает результат, полученный путем обработки только эндо-переносчиком, «Смесь 2» означает результат, полученный путем

обработки смесью РМО №1 и РМО №2, оба в конечной концентрации 25 мкМ, а «Смесь 2+hnRNP A1» означает результат, полученный путем обработки смесью РМО №1 и РМО №2, оба в конечной концентрации 18,75 мкМ, и РМО №3 в конечной концентрации 12,5 мкМ (общая концентрация добавленного РМО: 50 мкМ).

[Фигура 10] Фигура 10 представляет собой диаграмму, иллюстрирующую результаты изучения пропуска экзона 45 в пре-мРНК дистрофина мышцы в клетках H2K-mdx52 с помощью ОТ-ПЦР. На чертеже, «NC» означает результат, полученный путем обработки только эндо-переносчиком, «Смесь 2» означает результат, полученный путем обработки смесью РМО №1 и РМО №2, оба в конечной концентрации 25 мкМ, а «Смесь 2+hnRNP A1» означает результат, полученный путем обработки смесью РМО №1 и РМО №2, оба в конечной концентрации 18,75 мкМ, и РМО №3 в конечной концентрации 12,5 мкМ (общая концентрация добавленного РМО: 50 мкМ).

[Фигура 11] представляет собой диаграмму, иллюстрирующую результаты изучения с помощью Вестерн-блоттинга, экспрессии белка дистрофина посредством пропуска экзонов с 45 по 55 в пре-мРНК дистрофина мышцы в клетках H2K-mdx52. На чертеже, «NC» означает результат, полученный путем обработки только эндо-переносчиком, «Смесь 2» означает результат, полученный путем обработки смесью РМО №1 и РМО №2, оба в конечной концентрации 25 мкМ, а «Смесь 2+hnRNP A1» означает результат, полученный путем обработки смесью РМО №1 и РМО №2, оба в конечной концентрации 18,75 мкМ, и РМО №3 в конечной концентрации 12,5 мкМ, а «NT» означает «не обработанный» (общая концентрация добавленного РМО: 50 мкМ).

[Фигура 12] Фигура 12 представляет собой диаграмму, иллюстрирующую результаты изучения пропуска множества экзонов с 45 по 55 в нормальных человеческих миобластах с помощью ОТ-ПЦР.

[Фигура 13] Фигура 13 представляет собой диаграмму, иллюстрирующую результаты изучения пропуска экзона 45 в нормальных человеческих миобластах с помощью ОТ-ПЦР.

[Фигура 14] Фигура 14 представляет собой диаграмму, иллюстрирующую результаты изучения пропуска множества экзонов с 45 по 55 в миобластах, взятых у пациента с МДД, с делецией экзонов с 48 по 50 с помощью ОТ-ПЦР.

[Фигура 15] Фигура 15 представляет собой диаграмму, иллюстрирующую результаты изучения пропуска экзона 45 в миобластах, взятых у пациентов с МДД, с делецией экзонов 48-50 с помощью ОТ-ПЦР.

[Фигура 16] Фигура 16 представляет собой диаграмму, иллюстрирующую результаты изучения пропуска множества экзонов с 45 по 55 в миобластах, взятых у пациентов с МДД, с делецией экзонов 48-50 с помощью ОТ-ПЦР.

[Фигура 17] Фигура 17 представляет собой диаграмму, иллюстрирующую результаты изучения пропуска экзона 45 в миобластах, взятых у пациентов с МДД, с делецией экзонов 48-50 с помощью ОТ-ПЦР.

[Фигура 18] Фигура 18 представляет собой диаграмму, иллюстрирующую

делецией экзона 51 с помощью ОТ-ПЦР.

[Фигура 32] Фигура 32 представляет собой диаграмму, иллюстрирующую результаты изучения пропуска множества экзонов с 45 по 55 в миобластах, взятых у пациентов с МДД, с делецией экзона 51 с помощью ОТ-ПЦР.

[Фигура 33] Фигура 33 представляет собой диаграмму, иллюстрирующую результаты изучения пропуска экзона 45 в миобластах, взятых у пациентов с МДД, с делецией экзона 51 с помощью ОТ-ПЦР.

[Фигура 34] Фигура 34 представляет собой диаграмму, иллюстрирующую результаты изучения пропуска множества экзонов с 45 по 55 в миобластах, взятых у пациентов с МДД, с делецией экзона 51 с помощью ОТ-ПЦР.

[Фигура 35] Фигура 35 представляет собой диаграмму, иллюстрирующую результаты изучения пропуска экзона 45 в миобластах, взятых у пациентов с МДД, с делецией экзона 51 с помощью ОТ-ПЦР.

[Фигура 36] Фигура 36 представляет собой диаграмму, иллюстрирующую результаты изучения пропуска множества экзонов с 45 по 55 в миобластах, взятых у пациентов с МДД, с делецией экзона 51 с помощью ОТ-ПЦР.

[Фигура 37] Фигура 37 представляет собой диаграмму, иллюстрирующую результаты изучения пропуска экзона 45 в миобластах, взятых у пациентов с МДД, с делецией экзона 51 с помощью ОТ-ПЦР.

[Фигура 38] Фигура 38 представляет собой диаграмму, иллюстрирующую результаты изучения пропуска множества экзонов с 45 по 55 в миобластах, взятых у пациентов с МДД, с делецией экзона 51 с помощью ОТ-ПЦР.

[Фигура 39] Фигура 39 представляет собой диаграмму, иллюстрирующую результаты изучения пропуска множества экзонов с 45 по 55 в миобластах, взятых у пациентов с МДД, с делецией экзона 51 с помощью Вестерн-блоттинга.

Описание вариантов осуществления изобретения

[0017]

Далее приводится более подробное описание настоящего изобретения. Описанные ниже варианты осуществления изобретения представлены здесь лишь в качестве примера для описания изобретения, но не рассматриваются как ограничение изобретения только нижеследующими вариантами его осуществления. Настоящее изобретение может быть реализовано различными способами, не выходящими за рамки сущности изобретения.

[0018]

1. Комбинация антисмысловых олигомеров

Настоящее изобретение относится к комбинации антисмысловых олигомеров или их фармацевтически приемлемых солей или их гидратов, которые вызывают одновременный пропуск двух или более последовательно расположенных экзонов, выбранных из группы, состоящей из экзона с 45 по 55 в пре-мРНК дистрофина человека, где указанная комбинация включает:

(i) первый антисмысловый олигомер или его фармацевтически приемлемую соль,

или его гидрат, включающие:

олигомер первого звена, содержащий последовательность оснований, комплементарную последовательности оснований, состоящей из последовательности из 11 оснований в направлении выше от 3'-конца 44-го интрона и последовательности из 69 оснований в направлении ниже от 5'-конца 45-го экзона в пре-мРНК дистрофина человека или ее частичной последовательности оснований; и

олигомер второго звена, содержащий последовательность оснований, комплементарную последовательности оснований с 52-го по 75-е основания в направлении выше от 3'-конца 44-го интрона в пре-мРНК дистрофина человека, или ее частичной последовательности оснований; и

(ii) второй антисмысловый олигомер или его фармацевтически приемлемую соль, или его гидрат, содержащие последовательность оснований, комплементарную последовательности оснований, состоящей из последовательности из 33 оснований, в направлении выше от 3'-конца 54-го интрона и последовательности из 53 оснований в направлении ниже от 5'-конца 55-го экзона в пре-мРНК дистрофина человека или ее частичной последовательности оснований. Вышеупомянутая комбинация далее также называется «комбинацией согласно изобретению».

[0019]

Используемый здесь термин «комбинация» означает комбинацию веществ, фармацевтическую комбинацию, комбинацию агентов и т.п. В одном варианте осуществления изобретения, соответствующие антисмысловые олигомеры в комбинации согласно изобретению содержатся в одной фармацевтической композиции и вводятся одновременно. В другом варианте осуществления изобретения, соответствующие антисмысловые олигомеры в комбинации согласно изобретению содержатся во множестве фармацевтических композиций и вводятся отдельно (одновременно или последовательно). Используемый здесь термин «одновременное» введение множества фармацевтических композиций означает, что множество фармацевтических композиций вводят одновременно. Используемый здесь термин «последовательное» введение множества фармацевтических композиций означает, что их вводят в разное время. В частности, одна фармацевтическая композиция может быть введена до или после введения другой фармацевтической композиции, и в этом случае, интервал между введениями не ограничен и может составлять, например, несколько минут, несколько часов или несколько дней.

[0020]

Далее, первый антисмысловый олигомер или его фармацевтически приемлемая соль или его гидрат и второй антисмысловый олигомер или его фармацевтически приемлемая соль или его гидрат (и необязательно третий антисмысловый олигомер или его фармацевтически приемлемая соль или его гидрат, описанные в настоящей заявке) могут вместе называться «антисмысловым олигомером согласно изобретению». Антисмысловый олигомер согласно изобретению может относиться к каждому из

антисмысловых олигомеров или их фармацевтически приемлемых солей или их гидратов. Первый антисмысловой олигомер или его фармацевтически приемлемая соль или его гидрат, описанные выше как (i), могут называться «первым антисмысловым олигомером согласно изобретению», а второй антисмысловой олигомер или его фармацевтически приемлемая соль, или его гидрат, описанные выше как (ii), могут называться «вторым антисмысловым олигомером согласно изобретению».

[0021]

Используемый здесь термин «ген» означает геномный ген и также включает кДНК, пре-мРНК и мРНК. Предпочтительно, ген представляет собой пре-мРНК. Используемый здесь термин «пре-мРНК» означает молекулу РНК, содержащую экзон и интрон, транскрибируемые из гена-мишени в геноме, и представляет собой предшественник мРНК.

[0022]

Пре-мРНК дистрофина человека представляет собой молекулу РНК, содержащую экзон и интрон, транскрибируемые из гена дистрофина человека в геноме, и является предшественником мРНК. Специалисты в данной области могут получить информацию о последовательности оснований пре-мРНК дистрофина человека по аналогии с геномной последовательностью гена дистрофина человека (регистрационный номер GenBank NG_012232.1).

[0023]

В геноме человека, ген дистрофина человека расположен в локусе Хр21.2. Ген дистрофина человека имеет размер приблизительно 3,0 м.п.о. и является самым крупным геном среди известных генов человека. Однако, кодирующие области гена дистрофина человека имеют длину всего приблизительно 14 т.п.о. и распределены в виде 79 экзонов по всему гену дистрофина человека (Roberts, RG et al., Genomics, 16: 536-538 (1993)). Пре-мРНК, которая является транскриптом гена дистрофина человека, подвергается сплайсингу с образованием зрелой мРНК длиной приблизительно 14 т.п.о. Последовательность оснований зрелой мРНК гена дистрофина человека дикого типа известна специалистам (номер доступа в GenBank NM_004006).

[0024]

Первый антисмысловой олигомер согласно изобретению содержит олигомер первого звена и олигомер второго звена или состоит из олигомера первого звена и олигомера второго звена.

[0025]

Олигомер первого звена нацелен на последовательность из 11 оснований в направлении вверх от 3'-конца 44-го интрона и последовательность из 69 оснований в направлении ниже от 5'-конца 45-го экзона в пре-мРНК дистрофина человека. Используемый здесь термин «нацеливание» означает, что предполагаемая последовательность оснований представляет собой последовательность оснований, комплементарную последовательности оснований области-мишени или частичной

последовательности оснований последовательности-мишени.

[0026]

Последовательность-мишень олигомера первого звена может быть указана в диапазоне от -11 оснований до +69 оснований, если граница между 3'-концом интрона 44 и 5'-концом экзона 45 определяется как базовая точка 0, область последовательности оснований на 5'-стороне (выше) от базовой точки гена дистрофина обозначена знаком «-» (минус), а область последовательности оснований на 3'-стороне (ниже) от нее обозначена знаком «+». В соответствии с этим, область, обозначенная диапазоном от -11 оснований до -1 основания, принадлежит интрону 44, а область, обозначенная диапазоном от +1 основания до +69 оснований, принадлежит экзону 45.

[0027]

Олигомер первого звена содержит последовательность оснований, комплементарную последовательности оснований, состоящей из последовательности из 11 оснований в направлении выше от 3'-конца 44-го интрона и последовательности из 69 оснований в направлении ниже от 5'-конца 45-го экзона в пре-мРНК дистрофина человека или ее частичной последовательности оснований.

[0028]

Олигомер второго звена нацелен на последовательность оснований с 52-го по 75-е основания в направлении выше от 3'-конца 44-го интрона в пре-мРНК дистрофина человека.

[0029]

Последовательность-мишень олигомера второго звена может быть указана в диапазоне от -75 оснований до -52 оснований, если граница между 3'-концом интрона 44 и 5'-концом экзона 45 определяется как базовая точка 0, область последовательности оснований на 5'-стороне (выше) от базовой точки в гене дистрофина обозначена знаком «-» (минус), а область последовательности оснований на 3'-стороне (ниже) от нее обозначена знаком «+». В соответствии с этим, область, обозначенная диапазоном от -75 основания до -52 основания, принадлежит интрону 44.

[0030]

Олигомер второго звена содержит последовательность оснований, комплементарную последовательности оснований с 52-го по 75-е основание в направлении выше 3'-конца 44-го интрона в пре-мРНК дистрофина человека, или ее частичной последовательности оснований.

[0031]

Второй антисмысловый олигомер согласно изобретению нацелен на последовательность оснований, состоящую из последовательности из 33 оснований в направлении выше от 3'-конца 54-го интрона и последовательности из 53 оснований в направлении ниже от 5'-конца 55-го экзона пре-мРНК дистрофина человека.

[0032]

Последовательность-мишень второго антисмыслового олигомера может быть

указана в диапазоне от -33-го основания до +53 основания, если граница между 3'-концом интрона 54 и 5'-концом экзона 55 определяется как базовая точка 0, область последовательности оснований на 5'-стороне (выше) от базовой точки гена дистрофина обозначена знаком «-» (минус), а область последовательности оснований на 3'-стороне (ниже) от нее обозначена знаком «+». В соответствии с этим, область, обозначенная диапазоном от -33-го основания до -1 основания, принадлежит интрону 54, а область, обозначенная диапазоном от +1 основания до +53 основания, принадлежит экзону 55.

[0033]

Второй антисмысловой олигомер содержит последовательность оснований, комплементарную последовательности из 33 оснований в направлении выше от 3'-конца 54-го интрона и последовательности оснований из 53 оснований в направлении ниже от 5'-конца 55-го экзона в пре-мРНК дистрофина человека или ее частичной последовательности оснований.

[0034]

Комбинация согласно изобретению может дополнительно содержать, помимо первого антисмыслового олигомера и второго антисмыслового олигомера согласно изобретению, третий антисмысловой олигомер или его фармацевтически приемлемую соль или его гидрат, содержащие последовательность оснований, комплементарную последовательности оснований, состоящей из последовательности из 23 оснований в направлении выше от 3'-конца 45-го экзона и последовательности из 73 оснований в направлении ниже от 5'-конца 45-го интрона в пре-мРНК дистрофина человека или ее частичной последовательности оснований. Далее, третий антисмысловой олигомер или его фармацевтически приемлемая соль или его гидрат также называются «третьим антисмысловым олигомером согласно изобретению».

[0035]

Третий антисмысловой олигомер согласно изобретению нацелен на последовательность оснований, состоящую из последовательности из 23 оснований в направлении выше от 3'-конца 45-го экзона и последовательности оснований из 73 оснований в направлении ниже от 5'-конца 45-го интрона в пре-мРНК дистрофина человека.

[0036]

Последовательность-мишень олигомера третьего антисмыслового олигомера может быть указана в диапазоне от -23-го основания до +73 основания, если граница между 3'-концом интрона 45 и 5'-концом экзона 46 определяется как базовая точка 0, область последовательности оснований на 5'-стороне (выше) от базовой точки гена дистрофина обозначена знаком «-» (минус), а область последовательности оснований на 3'-стороне (ниже) от нее обозначена знаком «+». В соответствии с этим, область, обозначенная диапазоном от -23-го основания до -1-го основания, принадлежит интрону 45, а область, обозначенная диапазоном от +1-го основания до +73-го основания, принадлежит интрону 46.

[0037]

Третий антисмысловой олигомер содержит последовательность оснований, комплементарную последовательности оснований, состоящей из последовательности из 23 оснований в направлении выше от 3'-конца 45-го экзона и последовательности из 73 оснований в направлении ниже от 5'-конца 45-го интрона в пре-мРНК дистрофина человека или ее частичной последовательности оснований.

[0038]

Конкретные примеры окружающих последовательностей-мишеней олигомера первого звена и олигомера второго звена, содержащихся в первом антисмысловом олигомере, втором антисмысловом олигомере и в третьем антисмысловом олигомере согласно изобретению, включают последовательности, показанные ниже в Таблице 1.

[0039]

[Таблица 1]

Последовательность, окружающая мишень	
<p>Диапазон от -600 до +69 основания исходя из базовой точки у 3'-конца интрона 44 (включая H45₋(-76)-(-52); диапазон от -75 до -52-го основания исходя из базовой точки от 3'-конца интрона 44 и H45₋(-11)-(69); диапазон от -11 до +69 основания исходя из базовой точки 3'-конца интрона 44)</p>	SEQ ID NO:
<p>TCTTGATGGGATGCTCCTGAAAGCAATTAATTCTCAGTTTTTTGGGCTTCTAATGCAAAATACATTGACGCAGACAGAATTTGAAATGAATTTCTTCTAATATAGCAATTAATTTTAAATATCTCTAGAGTTTTTTTAACTACTGTGACTAACCTATGTTTGTTC TTTTTCACCTCTCGTATCCAGTCACTAAGAACCCTAACTTTGTTTCATGTTAAATTTTACAACATTTTCATAGACTATTAACATGGAACATCCTTGTGGGACAAGAAATCGAATTTGCTCTTGAAGGTTTCCAACATAATGATTTGTAGGACATTATAACATCC TCTAGCTGACAAGCTTACAAAAATAAACTGGAGCTAACCGAGAGGGTCTTTTTCCCTGACACATAAAAGGTGCTTTCTGTCT TGTATCCTTTGGATATGGGCATGTCAGTTTCAATAGGAAATTTTCACATGGAGCTTTGTATTTCTTTTCCAGTACAACCTG CATGTGGTAGCACACTGTTTAACTTTTCTCAAATAAAAAGACATGGGGCTTCATTTTGTTTTGCCTTTTGGTATCTTACAGGA ACTCCAGGATGGCATTGGGCAGCGGCAAACTGTTGTCAGAACATTGAATGCAACTGGGGAAGAAATA</p>	5091
<p>Диапазон от -23-го до +400-го основания исходя из базовой точки от 5'-конца интрона 45 (включая H45₋(154)-(249); диапазон от -23 до +73 основания исходя из базовой точки от 5'-конца интрона 45)</p>	
<p>CAGCTGTCAGACAGAAAAAGAGGTAGGGCAGACAGATCTAATAGGAATGAAAAATTTAGCAGACTTTTTAAGCTTTCTTAGAA GAATATTTTCATGAGAGATTATAAGCAGGGTGAAGGCACTAACATTAAGAACCCTATCAACCATTAAATCAACAGCAGTAAAGAAAT TTTTATTTCTTTTTTCATATACTAAAATATATACTTGTGGCTAGTTAGTGGTTTTCTGCTATTTAAACTTGAAGTTGCTTTA AAAATCACCATGATTGCTTAAAGGTGAATATCTCAATATATTTAACTTCAACAAGCTGAATCTCAGTTGTTTTCAAGAAGAT TTTAGAAAAGCAATTAATAATGATTGTTTTGTAGGAAAGACAGATCTTTGCTTAGTTTTAAAAATAGCTATGAATATGAC</p>	5092
<p>Диапазон от -400-го до +53-го основания исходя из базовой точки от 3'-конца интрона 54 (включая H55₋(-33)-(+53); диапазон от -33 до +53)</p>	
<p>TCTCAAATTTGGCAGTATATTAATAAAGCTTTCAAATGACCAACAATACTACAAAATGAAAAAAGGTACTTTGAACTTT CACATGTTCAAATATATGATATATATTTACATATATATGAAACCTCCTCTGTTGGAGAGGGTTATAGAAATCTGTAATTTG CATTCTTGCATGCCTTCCCCATACAACGCCCTTAAAGTTAAATAAAAATGAAAGTAAATAGACTGCACAATATTATAGTTGTTGC TTAAGGAAGAGCTGTAGCAACAACCTACCCCATTTGTTGGTATATTACAATTTAGTTCCCTCCATCTTCTCTTTTATGGAGTTCA STAGGTGCACCATTCTGATATTTAATAATGCTCTGAACATTTGGTCTTTGCAGGGTGAGTGAGCGAGAGGCTGCTTTGGAAGA AACTCATAGATTACTGCAACAGT</p>	5093

[0040]

Конкретные примеры последовательностей-мишеней олигомера первого звена и олигомера второго звена, содержащихся в первом антисмысловом олигомере, во втором антисмысловом олигомере и в третьем антисмысловом олигомере согласно изобретению, включают последовательности, представленные ниже в Таблице 2.

Таблица 2

Последовательность-мишень	SEQ ID NO:
H45_(-75)-(-52)(диапазон от -75 до -52 основания исходя из базовой точки от 3'-конца интрона 44) GCACACIGTTTAAATCGTTTCTCAA	5094
H45_(-11)-(+69)(диапазон от -11 до +69 основания исходя из базовой точки от 3'-конца интрона 44) GTATCTTACAGGAACSTCCAGGATGGCATTGGGCAGCGGCAAACTGTTGTCAGAACATTGAATGCAACTGGGGAAGAAATA	5095
H45_(+154)-(+249)(диапазон от -23 до +73 основания исходя из базовой точки от 5'-конца интрона 45) CAGCTGTGACAGACAGAAAAAGAGGTAGGGCGACAGATCTAATAGGAATGAAAACATTTTAGCAGACTTTTAAAGCTTCTTTAGAAGAATATTCA	5096
H55_(-33)-(+53)(диапазон от -33 до +53 основания исходя из базовой точки от 3'-конца интрона 54) AATAATTGCAATCTGAAACATTTGGTCCTTTCAGGGTGAGTGAGCCGAGAGGCTGCTTGGGAAGAAACTCATAGATTACTGCAACAGT	5097

[0041]

Используемые здесь тимин «Т» и урацил «U» являются синонимами. Ни «Т», ни «U» не оказывают существенного влияния на активность пропуска экзона антисмыслового олигомера согласно изобретению. Следовательно, используемый здесь идентичные последовательности оснований, за исключением «Т» или «U», представлены одной и той же SEQ ID NO. В нижеследующих таблицах, «U» может быть представлен как «Т» даже в последовательности оснований пре-мРНК. Специалисты в данной области могут идентифицировать последовательность РНК, заменив букву «Т» на «U».

[0042]

В данном случае, целевая последовательность оснований описана как «На_b-с».

[0043]

«На» представляет собой а-экзон гена дистрофина человека, «b» представляет собой 5'-концевое основание целевой последовательности оснований, а «с» представляет собой 3'-концевое основание целевой последовательности оснований.

Если «b» и «с» представляют собой положительные целые числа, то каждое из «b» и «с» представляет собой число оснований в нисходящем направлении, когда 5'-концевое основание а-экзона считается первым основанием. С другой стороны, если «b» и «с» являются отрицательными целыми числами, то каждый из «b» и «с» представляет число оснований в восходящем направлении, когда 3'-концевое основание (а-1)-интрона считается первым основанием.

[0044]

Например, «H55_(-75)-(-52)» означает последовательность оснований, в которой 5'-конец целевой последовательности оснований представляет собой 75-е основание в восходящем направлении от 3'-конца 54-го интрона, а 3'-конец целевой последовательности оснований представляет собой 52-е основание в восходящем направлении от 3'-конца 54-го интрона.

[0045]

Последовательность, окружающая область-мишень или последовательность-мишень антисмыслового олигомера согласно изобретению, включает как последовательность дикого типа (например, последовательности оснований, представленные SEQ ID NO: от 5021 до 5027), так и мутантные типы по сравнению с пре-мРНК дистрофина человека. Такой мутантный тип имеет, например, любую одну последовательность оснований, выбранную из группы, состоящей из нижеприведенных последовательностей оснований (B0) и (B1)-(B16), таких как:

(B0) последовательность оснований, которая гибридизуется в жестких условиях с

ID NO: 5021-5027, и имеет длину в пределах $\pm 6\%$ длины любой выбранной последовательности оснований;

(B11) последовательность оснований, которая по меньшей мере на 95% идентична любой одной последовательностью оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 5021-5027, и имеет длину в пределах $\pm 5\%$ длины любой выбранной последовательности оснований;

(B12) последовательность оснований, которая по меньшей мере на 96% идентична любой одной последовательностью оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 5021-5027, и имеет длину в пределах $\pm 4\%$ длины любой выбранной последовательности оснований;

(B13) последовательность оснований, которая по меньшей мере на 97% идентична любой одной последовательностью оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 5021-5027, и имеет длину в пределах $\pm 3\%$ длины любой выбранной последовательности оснований;

(B14) последовательность оснований, которая по меньшей мере на 98% идентична любой одной последовательностью оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 5021-5027, и имеет длину в пределах $\pm 2\%$ длины любой выбранной последовательности оснований;

(B15) последовательность оснований, которая по меньшей мере на 99% идентична любой одной последовательностью оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 5021-5027, и имеет длину в пределах $\pm 1\%$ длины любой выбранной последовательности оснований; и

(B16) последовательность оснований, которая по меньшей мере на 99,5% идентична любой одной последовательностью оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 5021-5027, и имеет длину в пределах $\pm 0,5\%$ длины любой выбранной последовательности оснований.

[0046]

Используемый здесь термин «последовательность оснований, которая гибридизуется в жестких условиях», относится, например, к последовательности оснований, полученной путем гибридизации колоний, гибридизации методом бляшек, Саузерн-гибридизации или т.п., с использованием в качестве зонда всей или части последовательности оснований, комплементарной, например, любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 5021-5027. Способ гибридизации, который может быть использован, включает методы, описанные, например, в руководстве «Sambrook & Russell, Molecular Cloning: A Laboratory Manual Vol. 3, Cold Spring Harbor, Laboratory Press, 2001», «Ausubel, Current Protocol in Molecular Biology, John Wiley & Sons, 1987-1997» и т.п.

[0047]

Используемый здесь термин «комплементарная последовательность оснований» не ограничивается последовательностью оснований, которая образует пары Уотсона-Крика с

предполагаемой последовательностью оснований, а также включает последовательность оснований, которая образует с ней пары оснований с неоднозначным спариванием. В данном случае, пара Уотсона-Крика означает пару оснований, которая образует водородную связь между аденином и тиминном, между аденином и урацилом или между гуанином и цитозином, а пара оснований с неоднозначным спариванием означает пару оснований, которая образует водородную связь между гуанином и урацилом, между инозином и урацилом, между инозином и аденином или между инозином и цитозином. «Комплементарная последовательность оснований» необязательно должна иметь 100% комплементарность с предполагаемой последовательностью оснований и может содержать, например, 1, 2, 3, 4 или 5 некомплементарных оснований на основе предполагаемой последовательности оснований или может представлять собой последовательность оснований, которая короче на 1 основание, 2 основания, 3 основания, 4 основания или на 5 оснований, чем предполагаемая последовательность оснований.

[0048]

Используемый здесь термин «жесткие условия» может означать любые из условий низкой жесткости, условий умеренной жесткости или условий высокой жесткости. Термин «условия низкой жесткости» означает, например, 5 ×SSC, 5 ×раствор Денхардта, 0,5% ДСН, 50% формамид при 32°C. Термин «условия умеренной жесткости» означает, например, 5×SSC, 5 × раствор Денхардта, 0,5% ДСН, 50% формамид при 42°C или 5×SSC, 1% ДСН, 50 мМ трис-НСl (рН 7,5), 50% формамид при 42°C. Термин «условия высокой жесткости» означает, например, 5×SSC, 5 × раствор Денхардта, 0,5% ДСН, 50% формамид при 50°C или 0,2×SSC, 0,1% ДСН при 65°C. Ожидается, что в этих условиях, последовательности оснований с более высокой гомологией будут эффективно получены при более высоких температурах, хотя жесткость гибридизации зависит от множества факторов, включая температуру, концентрацию зонда, длину зонда, ионную силу, время, концентрацию соли и т.п., и специалисты в данной области могут приблизительно выбрать эти факторы для достижения аналогичной жесткости.

Например, если для гибридизации используются коммерчески доступные наборы, то можно использовать систему прямого мечения и обнаружения Alkphos (GE Healthcare). В этом случае, согласно прилагаемому протоколу, после культивирования с меченым зондом в течение ночи, мембрана может быть промыта первым промывочным буфером, содержащим 0,1% (мас./об.) ДСН при 55°C, с последующим детектированием гибридизацию. Альтернативно, если зонд был помечен дигоксигенином (DIG) с использованием коммерчески доступного реагента (например, смеси для ПЦР-мечения (Roche Diagnostics) и т.п.) при получении зонда на основе всей или части последовательности, комплементарной любой одной последовательности оснований, выбранных из группы, состоящей из SEQ ID NO: 233-256, 341-369 и 385-389, то гибридизация может быть детектирована с помощью набора для обнаружения нуклеиновых кислот DIG (Roche Diagnostics) или т.п.

[0049]

Идентичность между последовательностями оснований может быть определена с использованием алгоритма BLAST (Basic Local Alignment Search Tool) Karlin and Altschul (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:2264-2268, 1990; Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 5873), 1993). На основе алгоритма BLAST были разработаны программы под названием BLASTN и BLASTX (Altschul SF et al.: J. Mol. Biol. 215: 403, 1990). Если последовательность оснований секвенируют с использованием BLASTN, то параметрами являются, например, оценка=100 и длина слова=12. Если используются программы BLAST и BLAST с пробелами, то для каждой программы используются параметры по умолчанию.

[0050]

Антисмысловый олигомер согласно изобретению содержит последовательность оснований, комплементарную последовательности оснований областей-мишеней согласно изобретению или их частичной последовательности оснований. Термин «частичный» означает область, за исключением полноразмерной области, областей-мишеней, то есть, частичную область областей-мишеней. Частичная область может иметь длину, но не ограничивается ею, от 10 до 60 оснований, от 10 до 55 оснований, от 10 до 50 оснований, от 10 до 45 оснований, от 10 до 40 оснований, от 10 до 35 оснований, от 10 до 30 оснований, от 10 до 25 оснований, от 15 до 60 оснований, от 15 до 55 оснований, от 15 до 50 оснований, от 15 до 45 оснований, от 15 до 40 оснований, от 15 до 35 оснований, от 15 до 30 оснований, от 15 до 25 оснований, от 16 до 60 оснований, от 16 до 55 оснований, от 16 до 50 оснований, от 16 до 45 оснований, от 16 до 40 оснований, от 16 до 35 оснований, от 16 до 30 оснований, от 16 до 25 оснований, От 17 до 60 оснований, от 17 до 55 оснований, от 17 до 50 оснований, от 17 до 45 оснований, от 17 до 40 оснований, от 17 до 35 оснований, от 17 до 30 оснований, от 17 до 25 оснований, от 18 до 60 оснований, от 18 до 55 оснований, от 18 до 50 оснований, от 18 до 45 оснований, от 18 до 40 оснований, от 18 до 35 оснований, от 18 до 30 оснований, от 18 до 25 оснований, от 19 до 60 оснований, от 19 до 55 оснований, от 19 до 50 оснований, от 19 до 45 оснований, от 19 до 40 оснований, от 19 до 35 оснований, от 19 до 30 оснований, от 19 до 25 оснований, от 20 до 60 оснований, от 20 до 55 оснований, от 20 до 50 оснований, от 20 до 45 оснований, от 20 до 40 оснований, от 20 до 35 оснований, от 20 до 30 оснований, от 20 до 25 оснований, от 15 до 30 оснований, от 15 до 29 оснований, от 15 до 28 оснований, от 15 до 27 оснований, от 15 до 26 оснований, от 15 до 25 оснований, от 15 до 24 оснований, от 15 до 23 оснований, от 15 до 22 оснований, от 15 до 21 оснований, от 15 до 20 оснований, от 15 до 19 оснований, от 15 до 18 оснований, от 16 до 30 оснований, от 16 до 29 оснований, от 16 до 28 оснований, от 16 до 27 оснований, от 16 до 26 оснований, от 16 до 25 оснований, от 16 до 24 оснований, от 16 до 23 оснований, от 16 до 22 оснований, от 16 до 21 оснований, от 16 до 20 оснований, от 16 до 19 оснований, от 16 до 18 оснований, от 17 до 30 оснований, от 17 до 29 оснований, от 17 до 28 оснований, от 17 до 27 оснований, от 17 до 26 оснований, от 17 до 25 оснований, от 17 до 24 оснований, 17 до 23 оснований, от 17 до 22 оснований, от 17 до 21 оснований, от 17 до 20 оснований, от 17 до 19 оснований, от 17 до 18 оснований, от 18 до 30 оснований, от 18 до 29 оснований, от 18 до 28 оснований, от

18 до 27 оснований, от 18 до 26 оснований, от 18 до 25 оснований, от 18 до 24 оснований, от 18 до 23 оснований, от 18 до 22 оснований, от 18 до 21 основания, от 18 до 20 оснований, от 18 до 19 оснований, от 19 до 30 оснований, от 19 до 29 оснований, от 19 до 28 оснований, от 19 до 27 оснований, от 19 до 26 оснований, от 19 до 25 оснований, от 19 до 24 оснований, от 19 до 23 оснований, от 19 до 22 оснований, от 19 до 21 оснований, от 19 до 20 оснований, от 20 до 30 оснований, от 20 до 29 оснований, от 20 до 28 оснований, от 20 до 27 оснований, от 20 до 26 оснований, от 20 до 25 оснований, от 20 до 24 оснований, от 20 до 23 оснований, от 20 до 22 оснований, от 20 до 21 основания, от 5 до 25 оснований, от 5 до 24 оснований, от 5 до 23 оснований, от 5 до 22 оснований, от 5 до 21 основания, от 5 до 20 оснований, от 5 до 19 оснований, от 5 до 18 оснований, от 5 до 17 оснований, от 5 до 16 оснований, от 5 до 15 оснований, от 5 до 14 оснований, от 5 до 13 оснований, от 5 до 12 оснований, от 7 до 25 оснований, от 7 до 24 оснований, от 7 до 23 оснований, от 7 до 22 оснований, от 7 до 21 основания, от 7 до 20 оснований, от 7 до 19 оснований, от 7 до 18 оснований, от 7 до 17 оснований, от 7 до 16 оснований, от 7 до 15 оснований, от 7 до 14 оснований, от 7 до 13 оснований, от 7 до 12 оснований, от 9 до 25 оснований, от 9 до 24 оснований, от 9 до 23 оснований, от 9 до 22 оснований, от 9 до 21 оснований, от 9 до 20 оснований, от 9 до 19 оснований, от 9 до 18 оснований, от 9 до 17 оснований, от 9 до 16 оснований, от 9 до 15 оснований, от 9 до 14 оснований, от 9 до 13 оснований, от 9 до 12 оснований, от 10 до 25 оснований, от 10 до 24 оснований, от 10 до 23 оснований, от 10 до 22 оснований, от 10 до 21 оснований, от 10 до 20 оснований, от 10 до 19 оснований, от 10 до 18 оснований, от 10 до 17 оснований, от 10 до 16 оснований, от 10 до 15 оснований, от 10 до 14 оснований, от 10 до 13 оснований, от 10 до 12 оснований, 60 оснований, 59 оснований, 58 оснований, 57 оснований, 56 оснований, 55 оснований, 54 оснований, 53 основания, 52 основания, 51 основание, 50 оснований, 49 оснований, 48 оснований, 47 оснований, 46 оснований, 45 оснований, 44 оснований, 43 оснований, 42 оснований, 41 оснований, 40 оснований, 39 оснований, 38 оснований, 37 оснований, 36 оснований, 35 оснований, 34 основания, 33 основания, 32 основания, 31 основание, 30 оснований, 29 оснований, 28 оснований, 27 оснований, 26 оснований, 25 оснований, 24 основания, 23 основания, 22 основания, 21 основание, 20 оснований, 19 оснований, 18 оснований, 17 оснований, 16 оснований, 15 оснований, 14 оснований, 13 оснований, 12 оснований, 11 оснований, 10 оснований, 9 оснований, 8 оснований, 7 оснований, 6 оснований или 5 оснований. Эти длины могут быть увеличены или уменьшены на 1, 2 или 3 основания.

[0051]

Антисмысловой олигомер согласно изобретению обладает активностью, вызывающей одновременный пропуск любых двух или более последовательно расположенных экзонов, выбранных из группы, состоящей из экзона с 45 по 55 в пре-мРНК дистрофина человека. В настоящей заявке, такой пропуск двух или более последовательно расположенных экзонов из целевой пре-мРНК называется «пропуском множества экзонов» или «множественным пропуском», и эта активность называется

«активностью пропуска множества экзонов» или «активностью множественного пропуска».

[0052]

Используемый здесь термин «вызывать одновременный пропуск» двух или более последовательных экзонов включает не только удаление соответствующих экзонов из пре-мРНК в совершенно одинаковые моменты времени, но также последовательное удаление соответствующих экзонов в течение определенного периода времени из пре-мРНК для созревания мРНК. В частности, термин «вызывать одновременный пропуск» двух или более последовательно расположенных экзонов относится к удалению множества (двух или более) последовательно расположенных экзонов из пре-мРНК.

[0053]

Используемый здесь термин «два или более последовательно расположенных экзонов» означает множество экзонов, число которых увеличивается один за другим среди экзонов (общее количество экзонов называется тексоном), содержащихся в целевой пре-мРНК. Номер экзона означает номер, присвоенный экзонам в порядке от 5'-конца к 3'-концу, где такой экзон находится в самом верхнем положении пре-мРНК, определяемом как первый экзон, за которым следуют второй, третий и т.п. В случае пропуска двух или более последовательно расположенных экзонов в определенном гене, его экзоны имеют номера a_1, \dots , где a_j может быть представлена последовательностью $\{a_j\}$. Общий термин a_j в последовательности $\{a_j\}$ представлен нижеследующей формулой:

[Формула 1]

$$a_j = m + (j - 1)$$

где m означает заданное натуральное число, которое удовлетворяет критерию $1 \leq m \leq (\text{Тексон} - 1)$, а j означает натуральное число, которое удовлетворяет критерию $2 \leq (m+j) \leq \text{Тексон} + 1$.

Если целевой пре-мРНК является, например, пре-мРНК дистрофина человека, то Тексон равен 79.

В определенном аспекте изобретения, j представляет собой заданное натуральное число, выбранное из 1-11. В другом аспекте изобретения, j равен 11, j равен 10, j равен 9, j равен 8, j равен 7, j равен 6, j равен 5, j равен 4, j равен 3, j равен 2 или j равен 1.

[0054]

В настоящей заявке, любые два или более последовательно расположенных экзонов, выбранных из группы, состоящей из экзонов с 45-го по 55-й, означают множество экзонов, число которых увеличивается один за другим среди 11 экзонов от 45-го экзона до 55-го экзона, содержащихся в пре-мРНК. Номер экзона означает номер, присвоенный экзонам в порядке от 5'-конца к 3'-концу, причем этот экзон находится в самом верхнем положении пре-мРНК, определяемом как первый экзон, за которым следуют второй, третий и т. п., вплоть до 79-го экзона среди 79 экзонов, содержащихся в пре-мРНК дистрофина человека. Интрон нумеруется тем же номером, что и экзон, расположенный на его 5'-стороне. В частности, 45-й интрон фланкирован 45-м экзонам,

расположенным на его 5'-стороне, и 46-м экзоном, расположенным на его 3'-стороне. Используемый здесь термин «n-й» экзон или интрон означает n-й экзон или интрон, отсчитываемый от 5'-конца к 3'-концу пре-мРНК.

[0055]

В Таблице 3 показаны комбинации экзонов, входящие в любые два или более последовательно расположенных экзонов, выбранных из группы, состоящей из экзона с 45-го по 55-й.

[0056]

[Таблица 3]

Комбинация	Включенные экзоны	Комбинация	Включенные экзоны
Комбинация 1	4 5, 4 6	Комбинация 2 9	4 8 ~ 5 0
Комбинация 2	4 5 ~ 4 7	Комбинация 3 0	4 8 ~ 5 1
Комбинация 3	4 5 ~ 4 8	Комбинация 3 1	4 8 ~ 5 2
Комбинация 4	4 5 ~ 4 9	Комбинация 3 2	4 8 ~ 5 3
Комбинация 5	4 5 ~ 5 0	Комбинация 3 3	4 8 ~ 5 4
Комбинация 6	4 5 ~ 5 1	Комбинация 3 4	4 8 ~ 5 5
Комбинация 7	4 5 ~ 5 2	Комбинация 3 5	4 9, 5 0
Комбинация 8	4 5 ~ 5 3	Комбинация 3 6	4 9 ~ 5 1
Комбинация 9	4 5 ~ 5 4	Комбинация 3 7	4 9 ~ 5 2
Комбинация 1 0	4 5 ~ 5 5	Комбинация 3 8	4 9 ~ 5 3
Комбинация 1 1	4 6, 4 7	Комбинация 3 9	4 9 ~ 5 4
Комбинация 1 2	4 6 ~ 4 8	Комбинация 4 0	4 9 ~ 5 5
Комбинация 1 3	4 6 ~ 4 9	Комбинация 4 1	5 0, 5 1
Комбинация 1 4	4 6 ~ 5 0	Комбинация 4 2	5 0 ~ 5 2
Комбинация 1 5	4 6 ~ 5 1	Комбинация 4 3	5 0 ~ 5 3
Комбинация 1 6	4 6 ~ 5 2	Комбинация 4 4	5 0 ~ 5 4
Комбинация 1 7	4 6 ~ 5 3	Комбинация 4 5	5 0 ~ 5 5
Комбинация 1 8	4 6 ~ 5 4	Комбинация 4 6	5 1, 5 2
Комбинация 1 9	4 6 ~ 5 5	Комбинация 4 7	5 1 ~ 5 3
Комбинация 2 0	4 7, 4 8	Комбинация 4 8	5 1 ~ 5 4
Комбинация 2 1	4 7 ~ 4 9	Комбинация 4 9	5 1 ~ 5 5
Комбинация 2 2	4 7 ~ 5 0	Комбинация 5 0	5 2, 5 3
Комбинация 2 3	4 7 ~ 5 1	Комбинация 5 1	5 2 ~ 5 4
Комбинация 2 4	4 7 ~ 5 2	Комбинация 5 2	5 2 ~ 5 5
Комбинация 2 5	4 7 ~ 5 3	Комбинация 5 3	5 3, 5 4
Комбинация 2 6	4 7 ~ 5 4	Комбинация 5 4	5 3 ~ 5 5
Комбинация 2 7	4 7 ~ 5 5	Комбинация 5 5	5 4, 5 5
Комбинация 2 8	4 8, 4 9		

[0057]

Среди комбинаций экзонов, описанных в Таблице 3, например, комбинация 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 18, 20, 21, 23, 25, 27, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 41, 43, 45, 46, 50, 52 или 55 представляет собой схему пропуска, которая, как ожидается, будет оказывать более высокий терапевтический эффект в отношении МДД. Ожидается, что пропуск нескольких экзонов в такой комбинации будет оказывать терапевтический эффект у большего числа пациентов с МДД. В одном варианте осуществления изобретения, комбинация согласно изобретению вызывает пропуск всех экзонов с 45-го экзона по 55-й экзон в пре-мРНК дистрофина человека.

[0058]

Любые два или более последовательно расположенных экзонов, выбранных из группы, состоящей из экзонов с 45-го по 55-й, могут включать множество групп последовательно расположенных экзонов и могут представлять собой, например, но не ограничиваются ими, (пример 1) экзоны 45 и 46 (первая группа экзонов) и экзоны с 48 по 53 (вторая группа экзонов) или (пример 2) экзоны 46 и 47 (первая группа экзонов), экзоны 49 и 50 (вторая группа экзонов) и экзоны с 52 по 54 (третья группа экзонов).

[0059]

В настоящем изобретении, термин «активность, вызывающая пропуск» (то есть, активность с множественным пропуском) означает, что если в качестве примера взята пре-мРНК дистрофина человека, то активность означает активность продуцирования мРНК дистрофина человека, имеющей делецию любых двух или более последовательно расположенных экзонов, выбранных из группы, состоящей из экзонов с 45-го по 55-й в пре-мРНК дистрофина человека.

Другими словами, эта активность означает, что при связывании антисмыслового олигомера согласно изобретению с сайтом-мишенью в пре-мРНК дистрофина человека, 5'-концевой нуклеотид экзона, находящийся непосредственно за удаляемыми экзонами, связывается с 3'-концевым нуклеотидом экзона, находящегося непосредственно перед удаляемыми экзонами, если пре-мРНК подвергается сплайсингу, что приводит к образованию зрелой мРНК, не имеющей сдвига рамки кодонов (то есть, зрелой мРНК, имеющей делецию экзонов без сдвига рамки).

[0060]

Антисмысловый олигомер согласно изобретению обладает активностью множественного пропуска в физиологических условиях. Термин «в физиологических условиях» относится к условиям, имитирующим среду *in vivo* в отношении pH, солевого состава и температуры. Условия представляют собой, например, температуру от 25 до 40°C, предпочтительно 37°C, pH от 5 до 8, предпочтительно pH 7,4, и концентрацию хлорида натрия 150 мМ.

[0061]

Происходит ли множественный пропуск или нет, можно подтвердить путем введения комбинации согласно изобретению в клетку, экспрессирующую дистрофин (например, в клетки рабдомиосаркомы человека), амплификации области, окружающей экзоны 45-55 мРНК гена дистрофина человека, из общего числа РНК клетки, экспрессирующей дистрофин, с помощью ОТ-ПЦР и проведения гнездовой ПЦР или анализа последовательности ПЦР-амплифицированного продукта. Эффективность множественного пропуска можно определить следующим образом. мРНК гена дистрофина человека выделяют из тестируемых клеток; и в мРНК оценивают полинуклеотидный уровень «А» полосы, где пропущены любые два или более последовательно расположенных экзонов из экзонов с 45 по 55, полинуклеотидный уровень «В» полосы, где пропущен любой один экзон из экзонов с 45 по 55, и уровень полинуклеотида «С» полосы, в которой не происходит пропуска. С использованием этих

измеренных значений «А», «В» и «С», эффективность вычисляют по следующему уравнению.

$$\text{Эффективность пропуска (\%)} = A / (A + B + C) \times 100$$

[0062]

Например, эффективность множественного пропуска экзонов с 45 по 55 можно определить с использованием прямого праймера для экзона 44 и обратного праймера для экзона 56 для оценки уровня полинуклеотида «А» полосы, в которой экзоны с 45 по 55 являются пропущенными, с использованием прямого праймера для экзона 44 и обратного праймера для экзона 46 для оценки уровня полинуклеотида «В» полосы, где пропущен только экзон 45, и с использованием прямого праймера для экзона 44 и обратного праймера для экзона 46 для оценки уровня полинуклеотида «С» полосы, где не происходит пропуска, с последующим вычислением по уравнению с использованием этих измеренных значений «А», «В» и «С».

[0063]

Число экзонов, которые должны быть удалены в мРНК дистрофина человека посредством антисмыслового олигомера согласно изобретению, составляет 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или 11. Это называется паттерном делеции и различные паттерны делеций могут присутствовать в смеси в продуктах, полученных в одном эксперименте с пропуском или путем обработки пропуском. Например, смесь мРНК с делецией 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или 11 экзонов получают путем введения антисмыслового олигомера согласно изобретению в клетки, экспрессирующие пре-мРНК дистрофина человека, и сбора его мРНК.

[0064]

В определенном аспекте изобретения, термин «активность, вызывающая пропуск» может быть определен ниже как (C1)-(C10).

[0065]

(C1) Любые два последовательно расположенных экзона, выбранных из группы, состоящей из экзона с 45 по 55 в пре-мРНК дистрофина человека, пропускаются с эффективностью 5% или выше, 10% или выше, 15% или выше, 20% или выше, 25% или выше, 30% или выше, 35% или выше, 40% или выше, 45% или выше, 50% или выше, 55% или выше, 60% или выше, 65% или выше, 70% или выше, 75% или выше, 80% или выше, 85% или выше, 90% или выше или 95% или выше.

В данном случае, два последовательно расположенных экзона могут представлять собой 45-й и 46-й экзоны, 46-й и 47-й экзоны, 47-й и 48-й экзоны, 48-й и 49-й экзоны, 49-й и 50-й экзоны, 50-й и 51-й экзоны, 51-й и 52-й экзоны, 52-й и 53-й экзоны, 53-й и 54-й экзоны или 54-й и 55-й экзоны.

[0066]

(C2) Любые три последовательно расположенных экзона, выбранных из группы, состоящей из экзона с 45 по 55 в пре-мРНК дистрофина человека, пропускаются с эффективностью 5% или выше, 10% или выше, 15% или выше, 20% или выше, 25% или выше, 30% или выше, 35% или выше, 40% или выше, 45% или выше, 50% или выше, 55%

или выше, 60% или выше, 65% или выше, 70% или выше, 75% или выше, 80% или выше, 85% или выше, 90% или выше, или 95% или выше.

В данном случае, три последовательно расположенных экзона могут представлять собой экзоны с 45-го по 47-й, экзоны с 46-го по 48-й, экзоны с 47-го по 49-й, экзоны с 48-го по 50-й, экзоны с 49-го по 51-й, экзоны с 50-го по 52-й, экзоны с 51-го по 53-й, экзоны с 52 по 54 или с экзоны с 53 по 55.

[0067]

(С3) Любые четыре последовательно расположенных экзона, выбранных из группы, состоящей из экзонов с 45 по 55, в пре-мРНК дистрофина человека пропускаются с эффективностью 5% или выше, 10% или выше, 15% или выше, 20% или выше, 25% или выше, 30% или выше, 35% или выше, 40% или выше, 45% или выше, 50% или выше, 55% или выше, 60% или выше, 65% или выше, 70% или выше, 75% или выше, 80% или выше, 85% или выше, 90% или выше или 95% или выше.

В данном случае, четыре последовательно расположенных экзона могут представлять собой экзоны с 45-го по 48-й, экзоны с 46-го по 49-й, экзоны с 47-го по 50-й, экзоны с 48-го по 51-й, экзоны с 49-го по 52-й, экзоны с 50-го по 53-й, экзоны с 51-го по 54-й или экзоны с 52-го по 55-й.

[0068]

(С4) Любые пять последовательно расположенных экзонов, выбранных из группы, состоящей из экзона с 45 по 55 в пре-мРНК дистрофина человека, пропускаются с эффективностью 5% или выше, 10% или выше, 15% или выше, 20% или выше, 25% или выше, 30% или выше, 35% или выше, 40% или выше, 45% или выше, 50% или выше, 55% или выше, 60% или выше, 65% или выше, 70% или выше, 75% или выше, 80% или выше, 85% или выше, 90% или выше, или 95% или выше.

В данном случае, пять последовательно расположенных экзонов могут представлять собой экзоны с 45-го по 49-й, экзоны с 46-го по 50-й, экзоны с 47-го по 51-й, экзоны с 48-го по 52-й, экзоны с 49-го по 53-й, экзоны с 50-го по 54-й или экзоны с 51-го по 55-й.

[0069]

(С5) Любые шесть последовательно расположенных экзонов, выбранных из группы, состоящей из экзона с 45 по 55 в пре-мРНК дистрофина человека, пропускаются с эффективностью 5% или выше, 10% или выше, 15% или выше, 20% или выше, 25% или выше, 30% или выше, 35% или выше, 40% или выше, 45% или выше, 50% или выше, 55% или выше, 60% или выше, 65% или выше, 70% или выше, 75% или выше, 80% или выше, 85% или выше, 90% или выше, или 95% или выше.

В данном случае, шесть последовательно расположенных экзонов могут представлять собой экзоны с 45-го по 50-й, экзоны с 46-го по 51-й, экзоны с 47-го по 52-й, экзоны с 48-го по 53-й, экзоны с 49-го по 54-й, или с 50-го по 55-й экзоны.

[0070]

(С6) Любые семь последовательно расположенных экзонов, выбранных из группы,

состоящей из экзонов с 45 по 55 в пре-мРНК дистрофина человека, пропускаются с эффективностью 5% или выше, 10% или выше, 15% или выше, 20% или выше, 25% или выше, 30% или выше, 35% или выше, 40% или выше, 45% или выше, 50% или выше, 55% или выше, 60% или выше, 65% или выше, 70% или выше, 75% или выше, 80% или выше, 85% или выше, 90% или выше или 95% или выше.

В данном случае, семь последовательно расположенных экзонов могут представлять собой экзоны с 45-го по 51-й, экзоны с 46-го по 52-й, экзоны с 47-го по 53-й, экзоны с 48-го по 54-й, или экзоны с 49 по 55.

[0071]

(С7) Любые восемь последовательно расположенных экзонов, выбранных из группы, состоящей из экзона с 45 по 55 в пре-мРНК дистрофина человека, пропускаются с эффективностью 5% или выше, 10% или выше, 15% или выше, 20% или выше, 25% или выше, 30% или выше, 35% или выше, 40% или выше, 45% или выше, 50% или выше, 55% или выше, 60% или выше, 65% или выше, 70% или выше, 75% или выше, 80% или выше, 85% или выше, 90% или выше или 95% или выше.

В данном случае, восемь последовательно расположенных экзонов могут представлять собой экзоны с 45-го по 52-й, экзоны с 46-го по 53-й, экзоны с 47-го по 54-й или экзоны с 48-го по 55-й.

[0072]

(С8) Любые девять последовательно расположенных экзонов, выбранных из группы, состоящей из экзонов с 45 по 55, в пре-мРНК дистрофина человека пропускаются с эффективностью 5% или выше, 10% или выше, 15% или выше, 20% или выше, 25% или выше, 30% или выше, 35% или выше, 40% или выше, 45% или выше, 50% или выше, 55% или выше, 60% или выше, 65% или выше, 70% или выше, 75% или выше, 80% или выше, 85% или выше, 90% или выше или 95% или выше.

В данном случае, девять последовательно расположенных экзонов могут представлять собой экзоны с 45-го по 53-й, экзоны с 46-го по 54-й или экзоны с 47-го по 55-й.

[0073]

(С9) Любые десять последовательно расположенных экзонов, выбранных из группы, состоящей из экзонов с 45 по 55, в пре-мРНК дистрофина человека пропускаются с эффективностью 5% или выше, 10% или выше, 15% или выше, 20% или выше, 25% или выше, 30% или выше, 35% или выше, 40% или выше, 45% или выше, 50% или выше, 55% или выше, 60% или выше, 65% или выше, 70% или выше, 75% или выше, 80% или выше, 85% или выше, 90% или выше или 95% или выше.

В данном случае, десять последовательно расположенных экзонов могут представлять собой экзоны с 45-го по 54-й или с экзонами с 46-го по 55-й.

[0074]

(С10) Одиннадцать последовательно расположенных экзонов, выбранных из группы, состоящей из экзона с 45 по 55 в пре-мРНК дистрофина человека, пропускаются с

эффективностью 5% или выше, 10% или выше, 15% или выше, 20% или выше, 25% или выше, 30% или выше, 35% или выше, 40% или выше, 45% или выше, 50% или выше, 55% или выше, 60% или выше, 65% или выше, 70% или выше, 75% или выше, 80% или выше, 85% или выше, 90% или выше или 95% или выше.

В данном случае, одиннадцать последовательно расположенных экзонов могут быть экзонами с 45-го по 55-й.

[0075]

Антисмысловой олигомер согласно изобретению может иметь длину от 10 до 60 оснований, от 10 до 55 оснований, от 10 до 50 оснований, от 10 до 45 оснований, от 10 до 40 оснований, от 10 до 35 оснований, от 10 до 30 оснований, от 10 до 25 оснований, от 15 до 60 оснований, от 15 до 55 оснований, от 15 до 50 оснований, от 15 до 45 оснований, от 15 до 40 оснований, от 15 до 35 оснований, от 15 до 30 оснований, от 15 до 25 оснований, от 16 до 60 оснований, от 16 до 55 оснований, от 16 до 50 оснований, от 16 до 45 оснований, от 16 до 40 оснований, от 16 до 35 оснований, от 16 до 30 оснований, от 16 до 25 оснований, от 17 до 60 оснований, от 17 до 55 оснований, от 17 до 50 оснований, от 17 до 45 оснований, от 17 до 40 оснований, от 17 до 35 оснований, от 17 до 30 оснований, от 17 до 25 оснований, от 18 до 60 оснований, от 18 до 55 оснований, от 18 до 50 оснований, от 18 до 45 оснований, от 18 до 40 оснований, от 18 до 35 оснований, от 18 до 30 оснований, от 18 до 25 оснований, от 19 до 60 оснований, от 19 до 55 оснований, от 19 до 50 оснований, от 19 до 45 оснований, от 19 до 40 оснований, от 19 до 35 оснований, от 19 до 30 оснований, от 19 до 25 оснований, от 20 до 60 оснований, от 20 до 55 оснований, от 20 до 50 оснований, от 20 до 45 оснований, от 20 до 40 оснований, от 20 до 35 оснований, от 20 до 30 оснований, от 20 до 25 оснований, от 15 до 30 оснований, от 15 до 29 оснований, от 15 до 28 оснований, от 15 до 27 оснований, от 15 до 26 оснований, от 15 до 25 оснований, от 15 до 24 оснований, от 15 до 23 оснований, от 15 до 22 оснований, от 15 до 21 оснований, от 15 до 20 оснований, от 15 до 19 оснований, от 15 до 18 оснований, от 16 до 30 оснований, от 16 до 29 оснований, от 16 до 28 оснований, от 16 до 27 оснований, от 16 до 26 оснований, от 16 до 25 оснований, от 16 до 24 оснований, от 16 до 23 оснований, от 16 до 22 оснований, от 16 до 21 оснований, от 16 до 20 оснований, от 16 до 19 оснований, от 16 до 18 оснований, от 17 до 30 оснований, от 17 до 29 оснований, от 17 до 28 оснований, от 17 до 27 оснований, от 17 до 26 оснований, от 17 до 25 оснований, от 17 до 24 оснований, от 17 до 23 оснований, от 17 до 22 оснований, от 17 до 21 основания, от 17 до 20 оснований, от 17 до 19 оснований, от 17 до 18 оснований, от 18 до 30 оснований, от 18 до 29 оснований, от 18 до 28 оснований, от 18 до 27 оснований, от 18 до 26 оснований, от 18 до 25 оснований, от 18 до 24 оснований, от 18 до 23 оснований, от 18 до 22 оснований, от 18 до 21 оснований, от 18 до 20 оснований, от 18 до 19 оснований, от 19 до 30 оснований, от 19 до 29 оснований, от 19 до 28 оснований, от 19 до 27 оснований, от 19 до 26 оснований, от 19 до 25 оснований, от 19 до 24 оснований, от 19 до 23 оснований, от 19 до 22 оснований, от 19 до 21 оснований, от 19 до 20 оснований, от 20 до 30 оснований, от 20 до 29 оснований, от 20 до 28 оснований, от 20 до 27 оснований, от 20

до 26 оснований, от 20 до 25 оснований, от 20 до 24 оснований, от 20 до 23 оснований, от 20 до 22 оснований, от 20 до 21 основания, 60 оснований, 59 оснований, 58 оснований, 57 оснований, 56 оснований, 55 оснований, 54 основания, 53 основания, 52 основания, 51 основания, 50 оснований, 49 оснований, 48 оснований, 47 оснований, 46 оснований, 45 оснований, 44 основания, 43 основания, 42 основания, 41 основание, 40 оснований, 39 оснований, 38 оснований, 37 оснований, 36 оснований, 35 оснований, 34 основания, 33 основания, 32 основания, 31 основание, 30 оснований, 29 оснований, 28 оснований, 27 оснований, 26 оснований, 25 оснований, 24 основания, 23 основания, 22 основания, 21 основание, 20 оснований, 19 оснований, 18 оснований, 17 оснований, 16 оснований, 15 оснований, 14 оснований, 13 оснований, 12 оснований, 11 оснований или 10 оснований, но не ограничивается ими. Эти длины могут быть увеличены или уменьшены на 1, 2 или 3 основания.

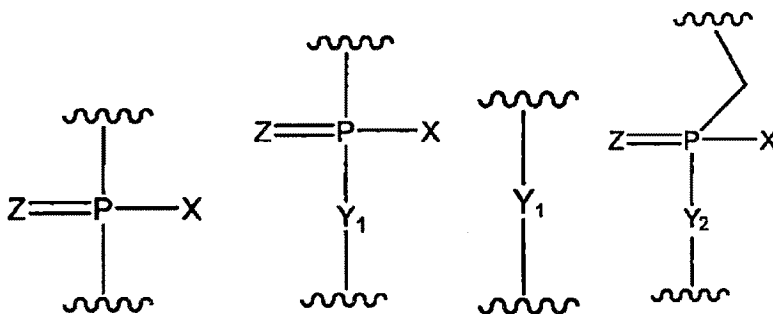
[0076]

Первый антисмысловой олигомер согласно изобретению представляет собой антисмысловой олигомер связанного типа, сконструированный так, чтобы он содержал множество олигомерных звеньев, связанных друг с другом, его фармацевтически приемлемую соль или его гидрат (далее также называемый «олигомером связанного типа согласно изобретению»). Олигомерные звенья означают соответствующие олигомеры, составляющие антисмысловой олигомер связанного типа согласно изобретению. В частности, олигомерные звенья означают фрагменты (звенья), содержащие последовательности оснований, которые гибридизуются с целевыми последовательностями оснований, имеющими последовательно расположенные последовательности оснований, если антисмысловой олигомер связанного типа согласно изобретению связывается с целевыми последовательностями оснований в пре-мРНК дистрофина человека.

[0077]

Олигомерные звенья могут быть связаны посредством линкера, который не способствует гибридизации, или они могут быть связаны напрямую без линкера. Если звенья олигомеров связаны непосредственно друг с другом, то 3'-конец звена, расположенный на 5'-стороне, и 5'-конец звена, расположенный на 3'-стороне, образуют фосфатную связь или любую из следующих групп.

[Химическая формула 2]



где X представляет собой -OH, -CH₂R¹, -O-CH₂¹, -S-CH₂R¹, -NR²R³ или F;

R^1 представляет собой H или алкил;

R^2 и R^3 , которые могут быть одинаковыми или различными, представляет собой H, алкил, циклоалкил или арил;

Y_1 представляет собой O, S, CH_2 или NR^1 ;

Y_2 представляет собой O, S или NR^1 ;

Z представляет собой O или S.

[0078]

Олигомер первого звена, составляющий антисмысловый олигомер связанного типа согласно изобретению, может содержать последовательность оснований, комплементарную последовательности оснований, состоящей из последовательности в 11 оснований в восходящем направлении от 3'-конца 44-го интрона и последовательности из 69 оснований в направлении ниже 5'-конца 45-го экзона в пре-мРНК дистрофина человека или ее частичной последовательности оснований. Олигомер второго звена, составляющий антисмысловый олигомер связанного типа согласно изобретению, может содержать последовательность оснований, комплементарную последовательности оснований, состоящей из последовательности от 52 до 75-го основания в восходящем направлении от 3'-конца 44-го интрона в пре-мРНК дистрофина человека или ее частичной последовательности оснований.

[0079]

Что касается последовательности-мишени олигомерного звена, то термин «частичный» означает частичную область последовательно расположенных оснований последовательности-мишени, за исключением полноразмерной последовательности. Частичная область может иметь длину от 5 до 30 оснований, от 5 до 29 оснований, от 5 до 28 оснований, от 5 до 27 оснований, от 5 до 26 оснований, от 5 до 25 оснований, от 5 до 24 оснований, от 5 до 23 оснований, от 5 до 22 оснований, от 5 до 21 основания, от 5 до 20 оснований, от 5 до 19 оснований, от 5 до 18 оснований, от 5 до 17 оснований, от 5 до 16 оснований, от 5 до 15 оснований, от 5 до 14 оснований, от 5 до 13 оснований, от 5 до 12 оснований, от 7 до 30 оснований, от 7 до 29 оснований, от 7 до 28 оснований, от 7 до 27 оснований, от 7 до 26 оснований, от 7 до 25 оснований, от 7 до 24 оснований, от 7 до 23 оснований, от 7 до 22 оснований, от 7 до 21 основания, от 7 до 20 оснований, от 7 до 19 оснований, от 7 до 18 оснований, от 7 до 17 оснований, от 7 до 16 оснований, от 7 до 15 оснований, от 7 до 14 оснований, от 7 до 13 оснований, от 7 до 12 оснований, от 9 до 30 оснований, от 9 до 29 оснований, от 9 до 28 оснований, от 9 до 27 оснований, от 9 до 26 оснований, от 9 до 25 оснований, от 9 до 24 оснований, от 9 до 23 оснований, от 9 до 22 оснований, от 9 до 21 основания, от 9 до 20 оснований, от 9 до 19 оснований, от 9 до 18 оснований, от 9 до 17 оснований, от 9 до 16 оснований, от 9 до 15 оснований, от 9 до 14 оснований, от 9 до 13 оснований, от 9 до 12 оснований, от 10 до 30 оснований, от 10 до 29 оснований, от 10 до 28 оснований, от 10 до 27 оснований, от 10 до 26 оснований, от 10 до 25 оснований, от 10 до 24 оснований, от 10 до 23 оснований, от 10 до 22 оснований, от 10 до 21 основания, от 10 до 20 оснований, от 10 до 19 оснований, от 10 до 18 оснований, от

10 до 17 оснований, от 10 до 16 оснований, от 10 до 15 оснований, от 10 до 14 оснований, от 10 до 13 оснований, от 10 до 12 оснований, 30 оснований, 29 оснований, 28 оснований, 27 оснований, 26 оснований, 25 оснований, 24 оснований, 23 оснований, 22 оснований, 21 оснований, 20 оснований, 19 оснований, 18 оснований, 17 оснований, 16 оснований, 15 оснований, 14 оснований, 13 оснований, 12 оснований, 11 оснований, 10 оснований, 9 оснований, 8 оснований, 7 оснований, 6 оснований или 5 оснований, но не ограничивается ими. Эти длины могут быть увеличены или уменьшены на 1, 2 или 3 основания.

[0080]

Размер каждого олигомерного звена может составлять от 5 до 30 оснований, от 5 до 29 оснований, от 5 до 28 оснований, от 5 до 27 оснований, от 5 до 26 оснований, от 5 до 25 оснований, от 5 до 24 оснований, от 5 до 23 оснований, от 5 до 22 оснований, от 5 до 21 оснований, от 5 до 20 оснований, от 5 до 19 оснований, от 5 до 18 оснований, от 5 до 17 оснований, от 5 до 16 оснований, от 5 до 15 оснований, от 5 до 14 оснований, от 5 до 13 оснований, от 5 до 12 оснований, от 7 до 30 оснований, от 7 до 29 оснований, от 7 до 28 оснований, от 7 до 27 оснований, от 7 до 26 оснований, от 7 до 25 оснований, от 7 до 24 оснований, от 7 до 23 оснований, от 7 до 22 оснований, от 7 до 21 основания, от 7 до 20 оснований, от 7 до 19 оснований, от 7 до 18 оснований, от 7 до 17 оснований, от 7 до 16 оснований, от 7 до 15 оснований, от 7 до 14 оснований, от 7 до 13 оснований, от 7 до 12 оснований, от 9 до 30 оснований, от 9 до 29 оснований, от 9 до 28 оснований, от 9 до 27 оснований, от 9 до 26 оснований, от 9 до 25 оснований, от 9 до 24 оснований, от 9 до 23 оснований, от 9 до 22 оснований, от 9 до 21 оснований, от 9 до 20 оснований, от 9 до 19 оснований, от 9 до 18 оснований, от 9 до 17 оснований, от 9 до 16 оснований, от 9 до 15 оснований, от 9 до 14 оснований, от 9 до 13 оснований, от 9 до 12 оснований, от 10 до 30 оснований, от 10 до 29 оснований, от 10 до 28 оснований, от 10 до 27 оснований, от 10 до 26 оснований, от 10 до 25 оснований, от 10 до 24 оснований, от 10 до 23 оснований, от 10 до 22 оснований, от 10 до 21 оснований, от 10 до 20 оснований, от 10 до 19 оснований, от 10 до 18 оснований, от 10 до 17 оснований, от 10 до 16 оснований, от 10 до 15 оснований, от 10 до 14 оснований, от 10 до 13 оснований, от 10 до 12 оснований, 30 оснований, 29 оснований, 28 оснований, 27 оснований, 26 оснований, 25 оснований, 24 основания, 23 основания, 22 основания, 21 основание, 20 оснований, 19 оснований, 18 оснований, 17 оснований, 16 оснований, 15 оснований, 14 оснований, 13 оснований, 12 оснований, 11 оснований, 10 оснований, 9 оснований, 8 оснований, 7 оснований, 6 оснований, 5 оснований, но не ограничивается ими. Эти длины могут быть увеличены или уменьшены на 1, 2 или 3 основания. Олигомерные звенья могут иметь одинаковые или различные размеры.

[0081]

В первом антисмысловом олигомере, порядок расположения олигомера первого звена и олигомера второго звена не ограничен. Первый антисмысловый олигомер может содержать олигомер первого звена и олигомер второго звена с 5'-концов в указанном порядке или он может содержать олигомер второго звена и олигомер первого звена с 5'-

концов в указанном порядке.

[0082]

В одном варианте осуществления изобретения, олигомер первого звена содержит последовательность или состоит из последовательности оснований, комплементарной последовательностям из 15-30 оснований последовательности оснований, состоящей из последовательности из 11 оснований в восходящем направлении от 3'-конца 44-го интрона и последовательности из 69 оснований в направлении ниже 5'-конца 45-го экзона пре-мРНК дистрофина человека. В одном варианте осуществления изобретения, олигомер второго звена содержит последовательность или состоит из последовательности оснований, комплементарной последовательно расположенным 1-10 основаниям последовательности оснований с 52-го по 75-е основание в направлении выше от 3'-конца 44-го интрона в мРНК дистрофина человека. В одном варианте осуществления изобретения, второй антисмысловый олигомер содержит последовательность оснований, комплементарную последовательно расположенным 15-30 основаниям последовательности оснований, состоящей из последовательности из 33 оснований в восходящем направлении от 3'-конца 54-го интрона и последовательности оснований из 53 оснований в нисходящем направлении от 5'-конца 55-го экзона в пре-мРНК дистрофина человека. В одном варианте осуществления изобретения, третий антисмысловый олигомер содержит последовательность или состоит из последовательности оснований, комплементарной последовательно расположенным 15-30 основаниям последовательности оснований, состоящей из последовательности из 23 оснований в восходящем направлении от 3'-конца 45-го экзона и последовательности оснований из 73 оснований ниже 5'-конца 45-го интрона пре-мРНК дистрофина человека.

[0083]

Ниже в Таблице 4 показаны примеры последовательности-мишени олигомера первого звена и комплементарной ему последовательности (антисмысловой последовательности).

[Таблица 4-1]

Таблица 4

Длина	Сайт-мишень	Последовательность – мишень	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность (5' to 3')	SEQ ID NO:
15	H45_5-19	TCCAGGATGGCATTG	211	CAATGCCATCCTGGA	907
15	H45_6-20	CCAGGATGGCATTGG	212	CCAATGCCATCCTGG	908
15	H45_7-21	CAGGATGGCATTGGG	213	CCCAATGCCATCCTG	909
15	H45_8-22	AGGATGGCATTTGGCC	214	GCCCAATGCCATCCT	910

15	H45_9-23	GGATGGCATTGGGCA	215	TGCCCAATGCCATCC	911
15	H45_10-24	GATGGCATTGGGCAG	216	CTGCCCAATGCCATC	912
15	H45_11-25	ATGGCATTGGGCAGC	217	GCTGCCCAATGCCAT	913
15	H45_12-26	TGGCATTGGGCAGCG	218	CGTGCCCAATGCCA	914
15	H45_13-27	GGCATTGGGCAGCGG	219	CCGCTGCCCAATGCC	915
15	H45_14-28	GCATTGGGCAGCGGC	220	GCCGCTGCCCAATGC	916
15	H45_15-29	CATTGGGCAGCGGCA	221	TGCCGCTGCCCAATG	917
15	H45_16-30	ATTGGGCAGCGGCAA	222	TTGCCGCTGCCCAAT	918
15	H45_17-31	TTGGGCAGCGGCAAA	223	TTTGCCGCTGCCCAA	919
15	H45_18-32	TGGGCAGCGGCAAAC	224	GTTTGCCGCTGCCCA	920
15	H45_19-33	GGGCAGCGGCAAAC	225	AGTTTGCCGCTGCC	921
15	H45_20-34	GGCAGCGGCAAAC	226	CAGTTTGCCGCTGCC	922
15	H45_21-35	GCAGCGGCAAAC	227	ACAGTTTGCCGCTGC	923
15	H45_22-36	CAGCGGCAAAC	228	AACAGTTTGCCGCTG	924
15	H45_23-37	AGCGGCAAAC	229	CAACAGTTTGCCGCT	925
15	H45_24-38	GCGGCAAAC	230	ACAACAGTTTGCCGC	926
15	H45_25-39	CGGCAAAC	231	GACAACAGTTTGCCG	927
15	H45_26-40	GGCAAAC	232	TGACAACAGTTTGCC	928

[Таблица 4-3]

15	H45_27-41	GCAAACCTGTTGTCAG	233	CTGACAACAGTTTGC	929
15	H45_28-42	CAAACTGTTGTCAGA	234	TCTGACAACAGTTTG	930
15	H45_29-43	AAACTGTTGTCAGAA	235	TTCTGACAACAGTTT	931
15	H45_30-44	AACTGTTGTCAGAAC	236	GTTCTGACAACAGTT	932
15	H45_31-45	ACTGTTGTCAGAACA	237	TGTTCTGACAACAGT	933
15	H45_32-46	CTGTTGTCAGAACAT	238	ATGTTCTGACAACAG	934
15	H45_33-47	TGTTGTCAGAACATT	239	AATGTTCTGACAACA	935
15	H45_34-48	GTTGTCAGAACATTG	240	CAATGTTCTGACAAC	936
15	H45_35-49	TTGTCAGAACATTGA	241	TCAATGTTCTGACAA	937
15	H45_36-50	TGTCAGAACATTGAA	242	TTCAATGTTCTGACA	938
15	H45_37-51	GTCAGAACATTGAAT	243	ATTCAATGTTCTGAC	939
15	H45_38-52	TCAGAACATTGAATG	244	CATTCAATGTTCTGA	940
15	H45_39-53	CAGAACATTGAATGC	245	GCATTCAATGTTCTG	941
15	H45_40-54	AGAACATTGAATGCA	246	TGCATTCAATGTTCT	942
16	H45_4-19	CTCCAGGATGGCATTG	247	CAATGCCATCCTGGAG	943
16	H45_5-20	TCCAGGATGGCATTGG	248	CCAATGCCATCCTGGA	944
16	H45_6-21	CCAGGATGGCATTGGG	249	CCCAATGCCATCCTGG	945
16	H45_7-22	CAGGATGGCATTGGGC	250	GCCCAATGCCATCCTG	946
16	H45_8-23	AGGATGGCATTGGGCA	251	TGCCCAATGCCATCCT	947
16	H45_9-24	GGATGGCATTGGGCAG	252	CTGCCCAATGCCATCC	948
16	H45_10-	GATGGCATTGGGCAGC	253	GCTGCCCAATGCCATC	949

[Таблица 4-4]

	25				
16	H45_11- 26	ATGGCATTGGGCAGCG	254	CGCTGCCCAATGCCAT	950
16	H45_12- 27	TGGCATTGGGCAGCGG	255	CCGCTGCCCAATGCCA	951
16	H45_13- 28	GGCATTGGGCAGCGGC	256	GCCGCTGCCCAATGCC	952
16	H45_14- 29	GCATTGGGCAGCGGCA	257	TGCCGCTGCCCAATGC	953
16	H45_15- 30	CATTGGGCAGCGGCAA	258	TTGCCGCTGCCCAATG	954
16	H45_16- 31	ATTGGGCAGCGGCAAA	259	TTTGCCGCTGCCCAAT	955
16	H45_17- 32	TTGGGCAGCGGCAAAC	260	GTTTGCCGCTGCCCAA	956
16	H45_18- 33	TGGGCAGCGGCAAAC	261	AGTTTGCCGCTGCCCA	957
16	H45_19- 34	GGGCAGCGGCAAAC	262	CAGTTTGCCGCTGCC	958
16	H45_20- 35	GGCAGCGGCAAAC	263	ACAGTTTGCCGCTGCC	959
16	H45_21- 36	GCAGCGGCAAAC	264	AACAGTTTGCCGCTGC	960
16	H45_22- 37	CAGCGGCAAAC	265	CAACAGTTTGCCGCTG	961
16	H45_23- 38	AGCGGCAAAC	266	ACAACAGTTTGCCGCT	962
16	H45_24- 39	GCGGCAAAC	267	GACAACAGTTTGCCGC	963
16	H45_25- 40	CGGCAAAC	268	TGACAACAGTTTGCCG	964
16	H45_26- 41	GGCAAAC	269	CTGACAACAGTTTGCC	965
16	H45_27- 42	GCAAAC	270	TCTGACAACAGTTTGC	966

[Таблица 4-5]

16	H45_28-43	СAAACTGTTGTCAGAA	271	TTCTGACAACAGTTG	967
16	H45_29-44	AAACTGTTGTCAGAAC	272	GTTCTGACAACAGTTT	968
16	H45_30-45	AACTGTTGTCAGAACA	273	TGTTCTGACAACAGTT	969
16	H45_31-46	ACTGTTGTCAGAACAT	274	ATGTTCTGACAACAGT	970
16	H45_32-47	CTGTTGTCAGAACATT	275	AATGTTCTGACAACAG	971
16	H45_33-48	TGTTGTCAGAACATTG	276	CAATGTTCTGACAACA	972
16	H45_34-49	GTTGTCAGAACATTGA	277	TCAATGTTCTGACAAC	973
16	H45_35-50	TTGTCAGAACATTGAA	278	TTCAATGTTCTGACAA	974
16	H45_36-51	TGTCAGAACATTGAAT	279	ATTCAATGTTCTGACA	975
16	H45_37-52	GTCAGAACATTGAATG	280	CATTCAATGTTCTGAC	976
16	H45_38-53	TCAGAACATTGAATGC	281	GCATTCAATGTTCTGA	977
16	H45_39-54	CAGAACATTGAATGCA	282	TGCATTCAATGTTCTG	978
16	H45_40-55	AGAACATTGAATGCAA	283	TTGCATTCAATGTTCT	979
17	H45_3-19	ACTCCAGGATGGCATTG	284	CAATGCCATCCTGGAGT	980
17	H45_4-20	CTCCAGGATGGCATTGG	285	CCAATGCCATCCTGGAG	981
17	H45_5-21	TCCAGGATGGCATTGGG	286	CCCAATGCCATCCTGGA	982
17	H45_6-22	CCAGGATGGCATTGGGC	287	GCCCAATGCCATCCTGG	983
17	H45_7-23	CAGGATGGCATTGGGCA	288	TGCCCAATGCCATCCTG	984
17	H45_8-24	AGGATGGCATTGGGCAG	289	CTGCCCAATGCCATCCT	985
17	H45_9-25	GGATGGCATTGGGCAGC	290	GCTGCCCAATGCCATCC	986
17	H45_10-26	GATGGCATTGGGCAGCG	291	CGCTGCCCAATGCCATC	987

[Таблица 4-6]

17	H45_11- 27	ATGGCATTGGGCAGCGG	292	CCGCTGCCCAATGCCAT	988
17	H45_12- 28	TGGCATTGGGCAGCGGC	293	GCCGCTGCCCAATGCCA	989
17	H45_13- 29	GGCATTGGGCAGCGGCA	294	TGCCGCTGCCCAATGCC	990
17	H45_14- 30	GCATTGGGCAGCGGCAA	295	TTGCCGCTGCCCAATGC	991
17	H45_15- 31	CATTGGGCAGCGGCAAA	296	TTTGCCGCTGCCCAATG	992
17	H45_16- 32	ATTGGGCAGCGGCAAAC	297	GTTTGCCGCTGCCCAAT	993
17	H45_17- 33	TTGGGCAGCGGCAAAC	298	AGTTTGCCGCTGCCCAA	994
17	H45_18- 34	TGGGCAGCGGCAAAC	299	CAGTTTGCCGCTGCCCA	995
17	H45_19- 35	GGGCAGCGGCAAAC	300	ACAGTTTGCCGCTGCC	996
17	H45_20- 36	GGCAGCGGCAAAC	301	AACAGTTTGCCGCTGCC	997
17	H45_21- 37	GCAGCGGCAAAC	302	CAACAGTTTGCCGCTGC	998
17	H45_22- 38	CAGCGGCAAAC	303	ACAACAGTTTGCCGCTG	999
17	H45_23- 39	AGCGGCAAAC	304	GACAACAGTTTGCCGCT	1000
17	H45_24- 40	GCGGCAAAC	305	TGACAACAGTTTGCCGC	1001
17	H45_25- 41	CGGCAAAC	306	CTGACAACAGTTTGCCG	1002
17	H45_26- 42	GGCAAAC	307	TCTGACAACAGTTTGCC	1003
17	H45_27- 43	GCAAAC	308	TTCTGACAACAGTTTGC	1004
17	H45_28- 44	CAAAC	309	GTTCTGACAACAGTTG	1005

[Таблица 4-7]

17	H45_29-45	AAACTGTTGTCAGAACA	310	TGTTCTGACAACAGTTT	1006
17	H45_30-46	AACTGTTGTCAGAACAT	311	ATGTTCTGACAACAGTT	1007
17	H45_31-47	ACTGTTGTCAGAACATT	312	AATGTTCTGACAACAGT	1008
17	H45_32-48	CTGTTGTCAGAACATTG	313	CAATGTTCTGACAACAG	1009
17	H45_33-49	TGTTGTCAGAACATTGA	314	TCAATGTTCTGACAACA	1010
17	H45_34-50	GTTGTCAGAACATTGAA	315	TCAATGTTCTGACAAC	1011
17	H45_35-51	TTGTCAGAACATTGAAT	316	ATTCAATGTTCTGACAA	1012
17	H45_36-52	TGTCAGAACATTGAATG	317	CATTCAATGTTCTGACA	1013
17	H45_37-53	GTCAGAACATTGAATGC	318	GCATTCAATGTTCTGAC	1014
17	H45_38-54	TCAGAACATTGAATGCA	319	TGCATTCAATGTTCTGA	1015
17	H45_39-55	CAGAACATTGAATGCAA	320	TTGCATTCAATGTTCTG	1016
17	H45_40-56	AGAACATTGAATGCAAC	321	GTTGCATTCAATGTTCT	1017
18	H45_2-19	AACTCCAGGATGGCATTG	322	CAATGCCATCCTGGAGTT	1018
18	H45_3-20	ACTCCAGGATGGCATTGG	323	CCAATGCCATCCTGGAGT	1019
18	H45_4-21	CTCCAGGATGGCATTGGG	324	CCCAATGCCATCCTGGAG	1020
18	H45_5-22	TCCAGGATGGCATTGGGC	325	GCCCAATGCCATCCTGGA	1021
18	H45_6-23	CCAGGATGGCATTGGGCA	326	TGCCCAATGCCATCCTGG	1022
18	H45_7-24	CAGGATGGCATTGGGCAG	327	CTGCCCAATGCCATCCTG	1023
18	H45_8-25	AGGATGGCATTGGGCAGC	328	GCTGCCCAATGCCATCCT	1024
18	H45_9-26	GGATGGCATTGGGCAGCG	329	CGCTGCCCAATGCCATCC	1025
18	H45_10-27	GATGGCATTGGGCAGCGG	330	CCGCTGCCCAATGCCATC	1026
18	H45_11-	ATGGCATTGGGCAGCGGC	331	GCCGCTGCCCAATGCCAT	1027

[Таблица 4-8]

	28				
18	H45_12- 29	TGGCATTGGGCAGCGGCA	332	TGCCGCTGCCCAATGCCA	1028
18	H45_13- 30	GGCATTGGGCAGCGGCAA	333	TTGCCGCTGCCCAATGCC	1029
18	H45_14- 31	GCATTGGGCAGCGGCAAA	334	TTGCCGCTGCCCAATGC	1030
18	H45_15- 32	CATTGGGCAGCGGCAAAC	335	GTTTGGCGCTGCCCAATG	1031
18	H45_16- 33	ATTGGGCAGCGGCAAAC	336	AGTTTGGCGCTGCCCAAT	1032
18	H45_17- 34	TTGGGCAGCGGCAAAC	337	CAGTTTGGCGCTGCCCAA	1033
18	H45_18- 35	TGGGCAGCGGCAAAC	338	ACAGTTTGGCGCTGCCCA	1034
18	H45_19- 36	GGGCAGCGGCAAAC	339	AACAGTTTGGCGCTGCC	1035
18	H45_20- 37	GGCAGCGGCAAAC	340	CAACAGTTTGGCGCTGCC	1036
18	H45_21- 38	GCAGCGGCAAAC	341	ACAACAGTTTGGCGCTGC	1037
18	H45_22- 39	CAGCGGCAAAC	342	GACAACAGTTTGGCGCTG	1038
18	H45_23- 40	AGCGGCAAAC	343	TGACAACAGTTTGGCGCT	1039
18	H45_24- 41	GCGGCAAAC	344	CTGACAACAGTTTGGCCG	1040
18	H45_25- 42	CGGCAAAC	345	TCTGACAACAGTTTGGCC	1041
18	H45_26- 43	GGCAAAC	346	TTCTGACAACAGTTTGGC	1042
18	H45_27- 44	GCAAAC	347	GTTCTGACAACAGTTTGC	1043
18	H45_28- 45	CAAAC	348	TGTTCTGACAACAGTTTG	1044

[Таблица 4-9]

18	H45_29- 46	AAACTGTTGTCAGAACAT	349	ATGTTCTGACAACAGTTT	1045
18	H45_30- 47	AACTGTTGTCAGAACATT	350	AATGTTCTGACAACAGTT	1046
18	H45_31- 48	ACTGTTGTCAGAACATTG	351	CAATGTTCTGACAACAGT	1047
18	H45_32- 49	CTGTTGTCAGAACATTGA	352	TCAATGTTCTGACAACAG	1048
18	H45_33- 50	TGTTGTCAGAACATTGAA	353	TTCAATGTTCTGACAACA	1049
18	H45_34- 51	GTTGTCAGAACATTGAAT	354	ATTCAATGTTCTGACAAC	1050
18	H45_35- 52	TTGTCAGAACATTGAATG	355	CATTCAATGTTCTGACAA	1051
18	H45_36- 53	TGTCAGAACATTGAATGC	356	GCATTCAATGTTCTGACA	1052
18	H45_37- 54	GTCAGAACATTGAATGCA	357	TGCATTCAATGTTCTGAC	1053
18	H45_38- 55	TCAGAACATTGAATGCAA	358	TTGCATTCAATGTTCTGA	1054
18	H45_39- 56	CAGAACATTGAATGCAAC	359	GTTGCATTCAATGTTCTG	1055
18	H45_40- 57	AGAACATTGAATGCAACT	360	AGTGCATTCAATGTTCT	1056
19	H45_1-19	GAACTCCAGGATGGCATTG	361	CAATGCCATCCTGGAGTTC	1057
19	H45_2-20	A A CTCCAGGATGGCATTGG	362	CCAATGCCATCCTGGAGTT	1058
19	H45_3-21	ACTCCAGGATGGCATTGGG	363	CCCAATGCCATCCTGGAGT	1059
19	H45_4-22	CTCCAGGATGGCATTGGGC	364	GCCCAATGCCATCCTGGAG	1060
19	H45_5-23	TCCAGGATGGCATTGGGCA	365	TGCCCAATGCCATCCTGGA	1061
19	H45_6-24	CCAGGATGGCATTGGGCAG	366	CTGCCCAATGCCATCCTGG	1062
19	H45_7-25	CAGGATGGCATTGGGCAGC	367	GCTGCCCAATGCCATCCTG	1063
19	H45_8-26	AGGATGGCATTGGGCAGCG	368	CGTGCCCAATGCCATCCT	1064
19	H45_9-27	GGATGGCATTGGGCAGCGG	369	CCGCTGCCCAATGCCATCC	1065
19	H45_10- 28	GATGGCATTGGGCAGCGGC	370	CCCCTGCCCAATGCCATC	1066

[Таблица 4-10]

19	H45_11- 29	ATGGCATTGGGCAGCGGCA	371	TGCCGCTGCCCAATGCCAT	1067
19	H45_12- 30	TGGCATTGGGCAGCGGCAA	372	TTGCCGCTGCCCAATGCCA	1068
19	H45_13- 31	GGCATTGGGCAGCGGCAAA	373	TTTGCCGCTGCCCAATGCC	1069
19	H45_14- 32	GCATTGGGCAGCGGCAAAC	374	GTTTGCCGCTGCCCAATGC	1070
19	H45_15- 33	CATTGGGCAGCGGCAAAC	375	AGTTTGCCGCTGCCCAATG	1071
19	H45_16- 34	ATGGGCAGCGGCAAAC	376	CAGTTTGCCGCTGCCCAAT	1072
19	H45_17- 35	TTGGGCAGCGGCAAAC	377	ACAGTTTGCCGCTGCCCAA	1073
19	H45_18- 36	TGGGCAGCGGCAAAC	378	AACAGTTTGCCGCTGCCCA	1074
19	H45_19- 37	GGGCAGCGGCAAAC	379	CAACAGTTTGCCGCTGCC	1075
19	H45_20- 38	GGCAGCGGCAAAC	380	ACAACAGTTTGCCGCTGCC	1076
19	H45_21- 39	GCAGCGGCAAAC	381	GACAACAGTTTGCCGCTGC	1077
19	H45_22- 40	CAGCGGCAAAC	382	TGACAACAGTTTGCCGCTG	1078
19	H45_23- 41	AGCGGCAAAC	383	CTGACAACAGTTTGCCGCT	1079
19	H45_24- 42	GCGGCAAAC	384	TCTGACAACAGTTTGCCGC	1080
19	H45_25- 43	CGGCAAAC	385	TTCTGACAACAGTTTGCCG	1081
19	H45_26- 44	GGCAAAC	386	GTTCTGACAACAGTTTGCC	1082
19	H45_27- 45	GCAAAC	387	TGTTCTGACAACAGTTTGC	1083
19	H45_28- 46	CAAAC	388	ATGTTCTGACAACAGTTTG	1084

[Таблица 4-11]

19	H45_29-47	AAACTGTTGTCAGAACATT	389	AATGTTCTGACAACAGTT	1085
19	H45_30-48	AACTGTTGTCAGAACATTG	390	CAATGTTCTGACAACAGTT	1086
19	H45_31-49	ACTGTTGTCAGAACATTGA	391	TCAATGTTCTGACAACAGT	1087
19	H45_32-50	CTGTTGTCAGAACATTGAA	392	TTCAATGTTCTGACAACAG	1088
19	H45_33-51	TGTTGTCAGAACATTGAAT	393	ATTCAATGTTCTGACAACA	1089
19	H45_34-52	GTTGTCAGAACATTGAATG	394	CATTCAATGTTCTGACAAC	1090
19	H45_35-53	TTGTCAGAACATTGAATGC	395	GCATTCAATGTTCTGACAA	1091
19	H45_36-54	TGTCAGAACATTGAATGCA	396	TGCATTCAATGTTCTGACA	1092
19	H45_37-55	GTCAGAACATTGAATGCAA	397	TTGCATTCAATGTTCTGAC	1093
19	H45_38-56	TCAGAACATTGAATGCAAC	398	GTTGCATTCAATGTTCTGA	1094
19	H45_39-57	CAGAACATTGAATGCAACT	399	AGTTGCATTCAATGTTCTG	1095
19	H45_40-58	AGAACATTGAATGCAACTG	400	CAGTTGCATTCAATGTTCT	1096
20	H45_(-1)-19	GGAACTCCAGGATGGCATTG	401	CAATGCCATCCTGGAGTCC	1097
20	H45_1-20	GAACTCCAGGATGGCATTGG	402	CCAATGCCATCCTGGAGTTC	1098
20	H45_2-21	AACTCCAGGATGGCATTGGG	403	CCCAATGCCATCCTGGAGTT	1099
20	H45_3-22	ACTCCAGGATGGCATTGGGC	404	GCCCAATGCCATCCTGGAGT	1100
20	H45_4-23	CTCCAGGATGGCATTGGGCA	405	TGCCCAATGCCATCCTGGAG	1101
20	H45_5-24	TCCAGGATGGCATTGGGCAG	406	CTGCCCAATGCCATCCTGGA	1102
20	H45_6-25	CCAGGATGGCATTGGGCAGC	407	GCTGCCCAATGCCATCCTGG	1103
20	H45_7-26	CAGGATGGCATTGGGCAGCG	408	CGCTGCCCAATGCCATCCTG	1104
20	H45_8-27	AGGATGGCATTGGGCAGCGG	409	CCGCTGCCCAATGCCATCCT	1105
20	H45_9-28	GGATGGCATTGGGCAGCGGC	410	GCCGCTGCCCAATGCCATCC	1106

[Таблица 4-12]

20	H45_10- 29	GATGGCATTGGGCAGCGGCA	411	TGCCGCTGCCCAATGCCATC	1107
20	H45_11- 30	ATGGCATTGGGCAGCGGCAA	412	TTGCCGCTGCCCAATGCCAT	1108
20	H45_12- 31	TGGCATTGGGCAGCGGCAAAA	413	TTTGCCGCTGCCCAATGCCA	1109
20	H45_13- 32	GGCATTGGGCAGCGGCAAAC	414	GTTTGCCGCTGCCCAATGCC	1110
20	H45_14- 33	GCATTGGGCAGCGGCAAAC	415	AGTTTGCCGCTGCCCAATGC	1111
20	H45_15- 34	CATTGGGCAGCGGCAAAC	416	CAGTTTGCCGCTGCCCAATG	1112
20	H45_16- 35	ATTGGGCAGCGGCAAAC	417	ACAGTTTGCCGCTGCCCAAT	1113
20	H45_17- 36	TTGGGCAGCGGCAAAC	418	AACAGTTTGCCGCTGCCCAA	1114
20	H45_18- 37	TGGGCAGCGGCAAAC	419	CAACAGTTTGCCGCTGCCCA	1115
20	H45_19- 38	GGGCAGCGGCAAAC	420	ACAACAGTTTGCCGCTGCC	1116
20	H45_20- 39	GGCAGCGGCAAAC	421	GACAACAGTTTGCCGCTGCC	1117
20	H45_21- 40	GCAGCGGCAAAC	422	TGACAACAGTTTGCCGCTGC	1118
20	H45_22- 41	CAGCGGCAAAC	423	CTGACAACAGTTTGCCGCTG	1119
20	H45_23- 42	AGCGGCAAAC	424	TCTGACAACAGTTTGCCGCT	1120
20	H45_24- 43	GCGGCAAAC	425	TTCTGACAACAGTTTGCCGC	1121
20	H45_25- 44	CGGCAAAC	426	CTTCTGACAACAGTTTGCCG	1122
20	H45_26- 45	GGCAAAC	427	TGTTCTGACAACAGTTTGCC	1123
20	H45_27- 46	GCAAAC	428	ATGTTCTGACAACAGTTTGC	1124

[Таблица 4-13]

20	H45_28-47	CAAAGTGTGTCAGAACATT	429	AATGTTCTGACAACAGTTG	1125
20	H45_29-48	AAAGTGTGTCAGAACATTG	430	CAATGTTCTGACAACAGTTT	1126
20	H45_30-49	AACTGTGTCAGAACATTGA	431	TCAATGTTCTGACAACAGTT	1127
20	H45_31-50	ACTGTTGTCAGAACATTGAA	432	TTCAATGTTCTGACAACAGT	1128
20	H45_32-51	CTGTTGTCAGAACATTGAAT	433	ATTCAATGTTCTGACAACAG	1129
20	H45_33-52	TGTTGTCAGAACATTGAATG	434	CATTCAATGTTCTGACAACA	1130
20	H45_34-53	GTTGTCAGAACATTGAATGC	435	GCATTCAATGTTCTGACAAC	1131
20	H45_35-54	TTGTCAGAACATTGAATGCA	436	TGCATTCAATGTTCTGACAA	1132
20	H45_36-55	TGTCAGAACATTGAATGCAA	437	TTGCATTCAATGTTCTGACA	1133
20	H45_37-56	GTCAGAACATTGAATGCAAC	438	GTTGCATTCAATGTTCTGAC	1134
20	H45_38-57	TCAGAACATTGAATGCAACT	439	AGTTGCATTCAATGTTCTGA	1135
20	H45_39-58	CAGAACATTGAATGCAACTG	440	CAGTTGCATTCAATGTTCTG	1136
20	H45_40-59	AGAACATTGAATGCAACTGG	441	CCAGTTGCATTCAATGTTCT	1137
21	H45_(-2)-19	AGGAAGTCCAGGATGGCATTG	442	CAATGCCATCCTGGAGTTCC T	1138
21	H45_(-1)-20	GGAACTCCAGGATGGCATTGG	443	CCAATGCCATCCTGGAGTTC C	1139
21	H45_1-21	GAAGTCCAGGATGGCATTGGG	444	CCCAATGCCATCCTGGAGTT C	1140
21	H45_2-22	AACTCCAGGATGGCATTGGGC	445	GCCCAATGCCATCCTGGAGT T	1141
21	H45_3-23	ACTCCAGGATGGCATTGGGCA	446	TGCCCAATGCCATCCTGGAG T	1142

[Таблица 4-14]

21	H45_4-24	CTCCAGGATGGCATTGGGCAG	447	CTGCCCAATGCCATCCTGGA G	1143
21	H45_5-25	TCCAGGATGGCATTGGGCAGC	448	GCTGCCCAATGCCATCCTGG A	1144
21	H45_6-26	CCAGGATGGCATTGGGCAGCG	449	CGCTGCCCAATGCCATCCTG G	1145
21	H45_7-27	CAGGATGGCATTGGGCAGCGG	450	CCGCTGCCCAATGCCATCCT G	1146
21	H45_8-28	AGGATGGCATTGGGCAGCGGC	451	GCCGCTGCCCAATGCCATCC T	1147
21	H45_9-29	GGATGGCATTGGGCAGCGGCA	452	TGCCGCTGCCCAATGCCATC C	1148
21	H45_10-30	GATGGCATTGGGCAGCGGCAA	453	TTGCCGCTGCCCAATGCCAT C	1149
21	H45_11-31	ATGGCATTGGGCAGCGGCAAA	454	TTTGCCGCTGCCCAATGCCA T	1150
21	H45_12-32	TGGCATTGGGCAGCGGCAAAC	455	GTTTGCCGCTGCCCAATGCC A	1151
21	H45_13-33	GGCATTGGGCAGCGGCAAAC	456	AGTTTGCCGCTGCCCAATGC C	1152
21	H45_14-34	GCATTGGGCAGCGGCAAAC	457	CAGTTTGCCGCTGCCCAATG C	1153
21	H45_15-35	CATTGGGCAGCGGCAAAC	458	ACAGTTTGCCGCTGCCCAAT G	1154
21	H45_16-36	ATTGGGCAGCGGCAAAC	459	AACAGTTTGCCGCTGCCCAA T	1155
21	H45_17-37	TTGGGCAGCGGCAAAC	460	CAACAGTTTGCCGCTGCCCA A	1156
21	H45_18-38	TGGGCAGCGGCAAAC	461	ACAACAGTTTGCCGCTGCC A	1157
21	H45_19-39	GGGCAGCGGCAAAC	462	GACAACAGTTTGCCGCTGCC C	1158
21	H45_20-40	GGCAGCGGCAAAC	463	TGACAACAGTTTGCCGCTGC C	1159
21	H45_21-41	GCAGCGGCAAAC	464	CTGACAACAGTTTGCCGCTG C	1160

[Таблица 4-15]

21	H45_22- 42	CAGCGGCAAACACTGTTGTCAGA	465	TCTGACAACAGTTTGCCGCT G	1161
21	H45_23- 43	AGCGGCAAACACTGTTGTCAGAA	466	TTCTGACAACAGTTTGCCGC T	1162
21	H45_24- 44	GCGGCAAACACTGTTGTCAGAAC	467	GTTCTGACAACAGTTTGCCG C	1163
21	H45_25- 45	CGGCAAACACTGTTGTCAGAACA	468	TGTTCTGACAACAGTTTGCC G	1164
21	H45_26- 46	GGCAAACACTGTTGTCAGAACAT	469	ATGTTCTGACAACAGTTTGC C	1165
21	H45_27- 47	GCAAACACTGTTGTCAGAACATT	470	AATGTTCTGACAACAGTTTG C	1166
21	H45_28- 48	CAAACACTGTTGTCAGAACATTG	471	CAATGTTCTGACAACAGTTT G	1167
21	H45_29- 49	AAACTGTTGTCAGAACATTGA	472	TCAATGTTCTGACAACAGTT T	1168
21	H45_30- 50	AACTGTTGTCAGAACATTGAA	473	TTCAATGTTCTGACAACAGT T	1169
21	H45_31- 51	ACTGTTGTCAGAACATTGAAT	474	ATTCAATGTTCTGACAACAG T	1170
21	H45_32- 52	CTGTTGTCAGAACATTGAATG	475	CATTCAATGTTCTGACAACA G	1171
21	H45_33- 53	TGTTGTCAGAACATTGAATGC	476	GCATTCAATGTTCTGACAAC A	1172
21	H45_34- 54	GTTGTCAGAACATTGAATGCA	477	TGCATTCAATGTTCTGACAA C	1173
21	H45_35- 55	TTGTCAGAACATTGAATGCAA	478	TTGCATTCAATGTTCTGACA A	1174
21	H45_36- 56	TGTCAGAACATTGAATGCAAC	479	GTTGCATTCAATGTTCTGAC A	1175
21	H45_37- 57	GTCAGAACATTGAATGCAACT	480	AGTTGCATTCAATGTTCTGA C	1176
21	H45_38- 58	TCAGAACATTGAATGCAACTG	481	CAGTTGCATTCAATGTTCTG A	1177
21	H45_39- 59	CAGAACATTGAATGCAACTGG	482	CCAGTTGCATTCAATGTTCT G	1178

[Таблица 4-16]

21	H45_40-60	AGAACATTGAATGCAACTGGG	483	CCCAGTTGCATTCAATGTTCT	1179
22	H45_(-3)-19	CAGGAACTCCAGGATGGCATTG	484	CAATGCCATCCTGGAGTCC	1180
22	H45_(-2)-20	AGGAACTCCAGGATGGCATTGG	485	CCAATGCCATCCTGGAGTTC	1181
22	H45_(-1)-21	GGAACCTCCAGGATGGCATTGGG	486	CCCAATGCCATCCTGGAGTT	1182
22	H45_1-22	GAACTCCAGGATGGCATTGGGC	487	GCCCAATGCCATCCTGGAGTTC	1183
22	H45_2-23	AACTCCAGGATGGCATTGGGCA	488	TGCCCAATGCCATCCTGGAGTT	1184
22	H45_3-24	ACTCCAGGATGGCATTGGGCAG	489	CTGCCCAATGCCATCCTGGAGT	1185
22	H45_4-25	CTCCAGGATGGCATTGGGCAGC	490	GCTGCCCAATGCCATCCTGGAG	1186
22	H45_5-26	TCCAGGATGGCATTGGGCAGCG	491	CGCTGCCCAATGCCATCCTGG	1187
22	H45_6-27	CCAGGATGGCATTGGGCAGCGG	492	CCGCTGCCCAATGCCATCCTGG	1188
22	H45_7-28	CAGGATGGCATTGGGCAGCGGC	493	GCCGCTGCCCAATGCCATCCT	1189
22	H45_8-29	AGGATGGCATTGGGCAGCGGCA	494	TGCCGCTGCCCAATGCCATCCT	1190
22	H45_9-30	GGATGGCATTGGGCAGCGGCAA	495	TTGCCGCTGCCCAATGCCATCCT	1191
22	H45_10-31	GATGGCATTGGGCAGCGGCAAA	496	TTTGCCGCTGCCCAATGCCATCCT	1192
22	H45_11-32	ATGGCATTGGGCAGCGGCAAAAC	497	GTTTGCCGCTGCCCAATGCCATCCT	1193
22	H45_12-33	TGGCATTGGGCAGCGGCAAACT	498	AGTTTGCCGCTGCCCAATGCCATCCT	1194
22	H45_13-34	GGCATTGGGCAGCGGCAAACTG	499	CAGTTTGCCGCTGCCCAATGCCATCCT	1195
22	H45_14-35	GCATTGGGCAGCGGCAAACTGT	500	ACAGTTTGCCGCTGCCCAATGCCATCCT	1196

[Таблица 4-17]

22	H45_15- 36	CATTGGGCAGCGGCAAACCTGTT	501	AACAGTTTGCCGCTGCCCAA TG	1197
22	H45_16- 37	ATTGGGCAGCGGCAAACCTGTTG	502	CAACAGTTTGCCGCTGCCCA AT	1198
22	H45_17- 38	TTGGGCAGCGGCAAACCTGTTGT	503	ACAACAGTTTGCCGCTGCC AA	1199
22	H45_18- 39	TGGGCAGCGGCAAACCTGTTGTC	504	GACAACAGTTTGCCGCTGCC CA	1200
22	H45_19- 40	GGGCAGCGGCAAACCTGTTGTCA	505	TGACAACAGTTTGCCGCTGC CC	1201
22	H45_20- 41	GGCAGCGGCAAACCTGTTGTCAG	506	CTGACAACAGTTTGCCGCTG CC	1202
22	H45_21- 42	GCAGCGGCAAACCTGTTGTGAGA	507	TCTGACAACAGTTTGCCGCT GC	1203
22	H45_22- 43	CAGCGGCAAACCTGTTGTGAGAA	508	TTCTGACAACAGTTTGCCGC TG	1204
22	H45_23- 44	AGCGGCAAACCTGTTGTCAGAAC	509	GTTCTGACAACAGTTTGCCG CT	1205
22	H45_24- 45	GCGGCAAACCTGTTGTCAGAACA	510	TGTTCTGACAACAGTTTGCC GC	1206
22	H45_25- 46	CGGCAAACCTGTTGTCAGAACAT	511	ATGTTCTGACAACAGTTTGC CG	1207
22	H45_26- 47	GGCAAACCTGTTGTCAGAACATT	512	AATGTTCTGACAACAGTTG CC	1208
22	H45_27- 48	GCAAACCTGTTGTCAGAACATTG	513	CAATGTTCTGACAACAGTTT GC	1209
22	H45_28- 49	CAAACCTGTTGTCAGAACATTGA	514	TCAATGTTCTGACAACAGTT TG	1210
22	H45_29- 50	AAACTGTTGTCAGAACATTGAA	515	TTCAATGTTCTGACAACAGT TT	1211
22	H45_30- 51	AACTGTTGTCAGAACATTGAAT	516	ATTCAATGTTCTGACAACAG TT	1212
22	H45_31- 52	ACTGTTGTCAGAACATTGAATG	517	CATTCAATGTTCTGACAACA GT	1213
22	H45_32- 53	CTGTTGTCAGAACATTGAATGC	518	GCATTCAATGTTCTGACAAC AG	1214

[Таблица 4-18]

22	H45_33-54	TGTTGTCAGAACATTGAATGCA	519	TGCATTCAATGTTCTGACAA CA	1215
22	H45_34-55	GTTGTCAGAACATTGAATGCAA	520	TTGCATTCAATGTTCTGACA AC	1216
22	H45_35-56	TTGTCAGAACATTGAATGCAAC	521	GTTGCATTCAATGTTCTGAC AA	1217
22	H45_36-57	TGTCAGAACATTGAATGCAACT	522	AGTTGCATTCAATGTTCTGA CA	1218
22	H45_37-58	GTCAGAACATTGAATGCAACTG	523	CAGTTGCATTCAATGTTCTG AC	1219
22	H45_38-59	TCAGAACATTGAATGCAACTGG	524	CCAGTTGCATTCAATGTTCT GA	1220
22	H45_39-60	CAGAACATTGAATGCAACTGGG	525	CCCAGTTGCATTCAATGTT TG	1221
22	H45_40-61	AGAACATTGAATGCAACTGGGG	526	CCCCAGTTGCATTCAATGTT CT	1222
23	H45_(-4)-19	ACAGGAACTCCAGGATGGCATT G	527	CAATGCCATCCTGGAGTCC TGT	1223
23	H45_(-3)-20	CAGGAACTCCAGGATGGCATTG G	528	CCAATGCCATCCTGGAGTTC CTG	1224
23	H45_(-2)-21	AGGAACTCCAGGATGGCATTGG G	529	CCCAATGCCATCCTGGAGTT CCT	1225
23	H45_(-1)-22	GGAACCTCCAGGATGGCATTGGG C	530	GCCCAATGCCATCCTGGAGT TCC	1226
23	H45_1-23	GAACTCCAGGATGGCATTGGGC A	531	TGCCCAATGCCATCCTGGAG TTC	1227
23	H45_2-24	AACTCCAGGATGGCATTGGGCA G	532	CTGCCCAATGCCATCCTGGA GTT	1228
23	H45_3-25	ACTCCAGGATGGCATTGGGCAG C	533	GCTGCCCAATGCCATCCTGG AGT	1229
23	H45_4-26	CTCCAGGATGGCATTGGGCAGC G	534	CGCTGCCCAATGCCATCCTG GAG	1230
23	H45_5-27	TCCAGGATGGCATTGGGCAGCG G	535	CCGCTGCCCAATGCCATCCT GGA	1231
23	H45_6-28	CCAGGATGGCATTGGGCAGCGG C	536	GCCGCTGCCCAATGCCATCC TGG	1232

[Таблица 4-19]

23	H45_7-29	CAGGATGGCATTGGGCAGCGGC A	537	TGCCGCTGCCCAATGCCATC CTG	1233
23	H45_8-30	AGGATGGCATTGGGCAGCGGCA A	538	TTGCCGCTGCCCAATGCCAT CCT	1234
23	H45_9-31	GGATGGCATTGGGCAGCGGCAA A	539	TTTGCCGCTGCCCAATGCCA TCC	1235
23	H45_10-32	GATGGCATTGGGCAGCGGCAAA C	540	GTTTGCCGCTGCCCAATGCC ATC	1236
23	H45_11-33	ATGGCATTGGGCAGCGGCAAAAC T	541	AGTTTGCCGCTGCCCAATGC CAT	1237
23	H45_12-34	TGGCATTGGGCAGCGGCAAACT G	542	CAGTTTGCCGCTGCCCAATG CCA	1238
23	H45_13-35	GGCATTGGGCAGCGGCAAACTG T	543	ACAGTTTGCCGCTGCCCAAT GCC	1239
23	H45_14-36	GCATTGGGCAGCGGCAAACTGT T	544	AACAGTTTGCCGCTGCCCAA TGC	1240
23	H45_15-37	CATTGGGCAGCGGCAAACTGTT G	545	CAACAGTTTGCCGCTGCCCA ATG	1241
23	H45_16-38	ATTGGGCAGCGGCAAACTGTTG T	546	ACAACAGTTTGCCGCTGCC AAT	1242
23	H45_17-39	TTGGGCAGCGGCAAACTGTTGT C	547	GACAACAGTTTGCCGCTGCC CAA	1243
23	H45_18-40	TGGGCAGCGGCAAACTGTTGTC A	548	TGACAACAGTTTGCCGCTGC CCA	1244
23	H45_19-41	GGGCAGCGGCAAACTGTTGTCA G	549	CTGACAACAGTTTGCCGCTG CCC	1245
23	H45_20-42	GGCAGCGGCAAACTGTTGTGTCAG A	550	TCTGACAACAGTTTGCCGCT GCC	1246
23	H45_21-43	GCAGCGGCAAACTGTTGTGTCAGA A	551	TTCTGACAACAGTTTGCCGC TGC	1247
23	H45_22-44	CAGCGGCAAACTGTTGTGTCAGAA C	552	GTTCTGACAACAGTTTGCCG CTG	1248
23	H45_23-45	AGCGGCAAACTGTTGTGTCAGAAC A	553	TGTTCTGACAACAGTTTGCC GCT	1249
23	H45_24-46	GCGGCAAACTGTTGTGTCAGAA T	554	ATGTTCTGACAACAGTTTGC CGC	1250

[Таблица 4-20]

23	H45_25- 47	CGGCAAAC TGTGTCAGAACAT T	555	AATGTTCTGACAACAGTTG CCG	1251
23	H45_26- 48	GGCAAAC TGTGTCAGAACATT G	556	CAATGTTCTGACAACAGTTT GCC	1252
23	H45_27- 49	GCAAAC TGTGTCAGAACATTG A	557	TCAATGTTCTGACAACAGTT TGC	1253
23	H45_28- 50	CAAAC TGTGTCAGAACATTGA A	558	TTCAATGTTCTGACAACAGT TTG	1254
23	H45_29- 51	AAAC TGTGTCAGAACATTGAA T	559	ATTCAATGTTCTGACAACAG TTT	1255
23	H45_30- 52	AACTGTGTCAGAACATTGAAT G	560	CATTCAATGTTCTGACAACA GTT	1256
23	H45_31- 53	ACTGTTGTCAGAACATTGAATG C	561	GCATTCAATGTTCTGACAAC AGT	1257
23	H45_32- 54	CTGTTGTCAGAACATTGAATGC A	562	TGCATTCAATGTTCTGACAA CAG	1258
23	H45_33- 55	TGTTGTCAGAACATTGAATGCA A	563	TTGCATTCAATGTTCTGACA ACA	1259
23	H45_34- 56	GTTGTCAGAACATTGAATGCAA C	564	GTTGCATTCAATGTTCTGAC AAC	1260
23	H45_35- 57	TTGTCAGAACATTGAATGCAAC T	565	AGTTGCATTCAATGTTCTGA CAA	1261
23	H45_36- 58	TGTCAGAACATTGAATGCAACT G	566	CAGTTGCATTCAATGTTCTG ACA	1262
23	H45_37- 59	GTCAGAACATTGAATGCAACTG G	567	CCAGTTGCATTCAATGTTCT GAC	1263
23	H45_38- 60	TCAGAACATTGAATGCAACTGG G	568	CCCAGTTGCATTCAATGTTCT TGA	1264
23	H45_39- 61	CAGAACATTGAATGCAACTGGG G	569	CCCCAGTTGCATTCAATGTT CTG	1265
23	H45_40- 62	AGAACATTGAATGCAACTGGGG A	570	TCCCCAGTTGCATTCAATGT TCT	1266
24	H45_(- 5)-19	TACAGGAACTCCAGGATGGCAT TG	571	CAATGCCATCCTGGAGTTCC TGTA	1267
24	H45_(- 4)-20	ACAGGAACTCCAGGATGGCATT GG	572	CCAATGCCATCCTGGAGTTCC CTGT	1268

[Таблица 4-21]

24	H45_(-3)-21	CAGGAACTCCAGGATGGCATTGGG	573	CCCAATGCCATCCTGGAGTTCCTG	1269
24	H45_(-2)-22	AGGAACTCCAGGATGGCATTGGGC	574	GCCCAATGCCATCCTGGAGTTCCT	1270
24	H45_(-1)-23	GGAACTCCAGGATGGCATTGGGCA	575	TGCCCAATGCCATCCTGGAGTTCC	1271
24	H45_1-24	GAACTCCAGGATGGCATTGGGCAAG	576	CTGCCCAATGCCATCCTGGAGTTCC	1272
24	H45_2-25	AACTCCAGGATGGCATTGGGCAAGC	577	GCTGCCCAATGCCATCCTGGAGTT	1273
24	H45_3-26	ACTCCAGGATGGCATTGGGCAAGCG	578	CGCTGCCCAATGCCATCCTGGAGT	1274
24	H45_4-27	CTCCAGGATGGCATTGGGCAAGCGG	579	CCGCTGCCCAATGCCATCCTGGAG	1275
24	H45_5-28	TCCAGGATGGCATTGGGCAAGCGGC	580	GCCGCTGCCCAATGCCATCCTGGAG	1276
24	H45_6-29	CCAGGATGGCATTGGGCAAGCGGCA	581	TGCCGCTGCCCAATGCCATCCTGG	1277
24	H45_7-30	CAGGATGGCATTGGGCAAGCGGCAAA	582	TTGCCGCTGCCCAATGCCATCCTG	1278
24	H45_8-31	AGGATGGCATTGGGCAAGCGGCAAAA	583	TTTGGCGCTGCCCAATGCCATCCT	1279
24	H45_9-32	GGATGGCATTGGGCAAGCGGCAAAAC	584	GTTTGGCGCTGCCCAATGCCATCCT	1280
24	H45_10-33	GATGGCATTGGGCAAGCGGCAAAACT	585	AGTTTGGCGCTGCCCAATGCCATC	1281
24	H45_11-34	ATGGCATTGGGCAAGCGGCAAAACTG	586	CAGTTTGGCGCTGCCCAATGCCAT	1282
24	H45_12-35	TGGCATTGGGCAAGCGGCAAAACTGT	587	ACAGTTTGGCGCTGCCCAATGCCA	1283
24	H45_13-36	GGCATTGGGCAAGCGGCAAAACTGTT	588	AACAGTTTGGCGCTGCCCAATGCC	1284
24	H45_14-37	GCATTGGGCAAGCGGCAAAACTGTG	589	CAACAGTTTGGCGCTGCCCAATGC	1285
24	H45_15-38	CATTGGGCAAGCGGCAAAACTGTTG	590	ACAACAGTTTGGCGCTGCCCAATG	1286

[Таблица 4-22]

24	H45_16- 39	ATTGGGCAGCGGCAAACCTGTTG TC	591	GACAACAGTTTGCCGCTGCC CAAT	1287
24	H45_17- 40	TTGGGCAGCGGCAAACCTGTTGT CA	592	TGACAACAGTTTGCCGCTGC CCAA	1288
24	H45_18- 41	TGGGCAGCGGCAAACCTGTTGTC AG	593	CTGACAACAGTTTGCCGCTG CCCA	1289
24	H45_19- 42	GGGCAGCGGCAAACCTGTTGTCA GA	594	TCTGACAACAGTTTGCCGCT GCCC	1290
24	H45_20- 43	GGCAGCGGCAAACCTGTTGTCA AA	595	TTCTGACAACAGTTTGCCGC TGCC	1291
24	H45_21- 44	GCAGCGGCAAACCTGTTGTCA AC	596	GTTCTGACAACAGTTTGCCG CTGC	1292
24	H45_22- 45	CAGCGGCAAACCTGTTGTCA CA	597	TGTTCTGACAACAGTTTGCC GCTG	1293
24	H45_23- 46	AGCGGCAAACCTGTTGTCA AT	598	ATGTTCTGACAACAGTTTG CGCT	1294
24	H45_24- 47	GCGGCAAACCTGTTGTCA TT	599	AATGTTCTGACAACAGTTG CCGC	1295
24	H45_25- 48	CGGCAAACCTGTTGTCA TG	600	CAATGTTCTGACAACAGTT GCCG	1296
24	H45_26- 49	GGCAAACCTGTTGTCA GA	601	TCAATGTTCTGACAACAGTT TGCC	1297
24	H45_27- 50	GCAAACCTGTTGTCA AA	602	TTCAATGTTCTGACAACAGT TTGC	1298
24	H45_28- 51	CAAACCTGTTGTCA AT	603	ATTCAATGTTCTGACAACAG TTTG	1299
24	H45_29- 52	AAACCTGTTGTCA TG	604	CATTCAATGTTCTGACAACA GTTT	1300
24	H45_30- 53	AACTGTTGTCA GC	605	GCATTCAATGTTCTGACAAC AGTT	1301
24	H45_31- 54	ACTGTTGTCA CA	606	TGCATTCAATGTTCTGACAA CAGT	1302
24	H45_32- 55	CTGTTGTCA AA	607	TTGCATTCAATGTTCTGACA ACAG	1303
24	H45_33- 56	TGTTGTCA AC	608	GTTGCATTCAATGTTCTGAC AACA	1304

[Таблица 4-23]

24	H45_34-57	GTTGTCAGAACATTGAATGCAACT	609	AGTTGCATTCAATGTTCTGACAAC	1305
24	H45_35-58	TTGTCAGAACATTGAATGCAACTG	610	CAGTTGCATTCAATGTTCTGACAA	1306
24	H45_36-59	TGTCAGAACATTGAATGCAACTGG	611	CCAGTTGCATTCAATGTTCTGACA	1307
24	H45_37-60	GTCAGAACATTGAATGCAACTGG	612	CCCAGTTGCATTCAATGTTCTGAC	1308
24	H45_38-61	TCAGAACATTGAATGCAACTGGGG	613	CCCCAGTTGCATTCAATGTTCTGA	1309
24	H45_39-62	CAGAACATTGAATGCAACTGGGGGA	614	TCCCCAGTTGCATTCAATGTTCTG	1310
24	H45_40-63	AGAACATTGAATGCAACTGGGGAA	615	TTCCCCAGTTGCATTCAATGTTCT	1311
25	H45_(-6)-19	TTACAGGAACTCCAGGATGGCAATTG	616	CAATGCCATCCTGGAGTTCTGTAA	1312
25	H45_(-5)-20	TACAGGAACTCCAGGATGGCATTGG	617	CCAATGCCATCCTGGAGTTCTGTAA	1313
25	H45_(-4)-21	ACAGGAACTCCAGGATGGCATTGGG	618	CCCAATGCCATCCTGGAGTTCTGT	1314
25	H45_(-3)-22	CAGGAACTCCAGGATGGCATTGGGGC	619	GCCCAATGCCATCCTGGAGTTCTGT	1315
25	H45_(-2)-23	AGGAACTCCAGGATGGCATTGGGGCA	620	TGCCCAATGCCATCCTGGAGTTCTCT	1316
25	H45_(-1)-24	GGAACCTCCAGGATGGCATTGGGGCAG	621	CTGCCCAATGCCATCCTGGAGTTCTCC	1317
25	H45_1-25	GAACTCCAGGATGGCATTGGGGCAGC	622	GCTGCCCAATGCCATCCTGGAGTTCTC	1318
25	H45_2-26	AACTCCAGGATGGCATTGGGGCAGCG	623	CGCTGCCCAATGCCATCCTGGAGTT	1319
25	H45_3-27	ACTCCAGGATGGCATTGGGGCAGCGG	624	CCGCTGCCCAATGCCATCCTGGAGTT	1320
25	H45_4-28	CTCCAGGATGGCATTGGGGCAGCGGC	625	GCCGCTGCCCAATGCCATCCTGGAGTT	1321
25	H45_5-29	TCCAGGATGGCATTGGGGCAGCGGCA	626	TGCCGCTGCCCAATGCCATCCTGGAGTT	1322

[Таблица 4-24]

25	H45_6-30	CCAGGATGGCATTGGGCAGCGG CAA	627	TTGCCGCTGCCCAATGCCAT CCTGG	1323
25	H45_7-31	CAGGATGGCATTGGGCAGCGGC AAA	628	TTTCCCCTGCCCAATGCCA TCCTG	1324
25	H45_8-32	AGGATGGCATTGGGCAGCGGCA AAC	629	GTTTCCCCTGCCCAATGCC ATCCT	1325
25	H45_9-33	GGATGGCATTGGGCAGCGGCAA ACT	630	AGTTTCCCCTGCCCAATGC CATCC	1326
25	H45_10- 34	GATGGCATTGGGCAGCGGCAAA CTG	631	CAGTTTCCCCTGCCCAATG CCATC	1327
25	H45_11- 35	ATGGCATTGGGCAGCGGCAAAAC TGT	632	ACAGTTTCCCCTGCCCAAT GCCAT	1328
25	H45_12- 36	TGGCATTGGGCAGCGGCAAACT GTT	633	AACAGTTTCCCCTGCCCAA TGCCA	1329
25	H45_13- 37	GGCATTGGGCAGCGGCAAACTG TTG	634	CAACAGTTTCCCCTGCCCA ATGCC	1330
25	H45_14- 38	GCATTGGGCAGCGGCAAACTGT TGT	635	ACAACAGTTTCCCCTGCC AATGC	1331
25	H45_15- 39	CATTGGGCAGCGGCAAACTGTT GTC	636	GACAACAGTTTCCCCTGCC CAATG	1332
25	H45_16- 40	ATTGGGCAGCGGCAAACTGTTG TCA	637	TGACAACAGTTTCCCCTGC CCAAT	1333
25	H45_17- 41	TTGGGCAGCGGCAAACTGTTGT CAG	638	CTGACAACAGTTTCCCCTG CCCAA	1334
25	H45_18- 42	TGGGCAGCGGCAAACTGTTGTC AGA	639	TCTGACAACAGTTTCCCCT GCCCA	1335
25	H45_19- 43	GGGCAGCGGCAAACTGTTGTCA GAA	640	TTCTGACAACAGTTTCCCG TGCCC	1336
25	H45_20- 44	GGCAGCGGCAAACTGTTGTGTCAG AAC	641	GTTCTGACAACAGTTTCCCG CTGCC	1337
25	H45_21- 45	GCAGCGGCAAACTGTTGTGTCAGA ACA	642	TGTTCTGACAACAGTTTGC GCTGC	1338
25	H45_22- 46	CAGCGGCAAACTGTTGTGTCAGAA CAT	643	ATGTTCTGACAACAGTTTGC CGCTG	1339
25	H45_23- 47	AGCGGCAAACTGTTGTGTCAGAAC ATT	644	AATGTTCTGACAACAGTTG CCGCT	1340

[Таблица 4-25]

25	H45_24-48	GCGGCAAACCTGTTGTCAGAACA TTG	645	CAATGTTCTGACAACAGTTT GCCGC	1341
25	H45_25-49	CGGCAAACCTGTTGTCAGAACAT TGA	646	TCAATGTTCTGACAACAGTT TGCCG	1342
25	H45_26-50	GGCAAACCTGTTGTCAGAACATT GAA	647	TTCAATGTTCTGACAACAGT TTGCC	1343
25	H45_27-51	GCAAACCTGTTGTCAGAACATTG AAT	648	ATTCAATGTTCTGACAACAG TTTGC	1344
25	H45_28-52	CAAACCTGTTGTCAGAACATTGA ATG	649	CATTCAATGTTCTGACAACA GTTTG	1345
25	H45_29-53	AAACTGTTGTCAGAACATTGAA TGC	650	GCAITCAATGTTCTGACAAC AGTTT	1346
25	H45_30-54	AACTGTTGTCAGAACATTGAAT GCA	651	TGCATTCAATGTTCTGACAA CAGTT	1347
25	H45_31-55	ACTGTTGTCAGAACATTGAATG CAA	652	TTGCATTCAATGTTCTGACA ACAGT	1348
25	H45_32-56	CTGTTGTCAGAACATTGAATGC AAC	653	GTTGCATTCAATGTTCTGAC AACAG	1349
25	H45_33-57	TGTTGTCAGAACATTGAATGCA ACT	654	AGTTGCATTCAATGTTCTGA CAACA	1350
25	H45_34-58	GTTGTCAGAACATTGAATGCAA CTG	655	CAGTTGCATTCAATGTTCTG ACAAC	1351
25	H45_35-59	TTGTCAGAACATTGAATGCAAC TGG	656	CCAGTTGCATTCAATGTTCT GACAA	1352
25	H45_36-60	TGTCAGAACATTGAATGCAACT GGG	657	CCCAGTTGCATTCAATGTTCT TGACA	1353
25	H45_37-61	GTCAGAACATTGAATGCAACTG GGG	658	CCCCAGTTGCATTCAATGTT CTGAC	1354
25	H45_38-62	TCAGAACATTGAATGCAACTGG GGA	659	TCCCCAGTTGCATTCAATGT TCTGA	1355
25	H45_39-63	CAGAACATTGAATGCAACTGGG GAA	660	TCCCCAGTTGCATTCAATG TTCTG	1356
25	H45_40-64	AGAACATTGAATGCAACTGGGG AAG	661	CTTCCCCAGTTGCATTCAAT GTTCT	1357
26	H45_(-7)-19	CTTACAGGAACTCCAGGATGGC ATTG	662	CAATGCCATCCTGGAGTTCC TGTAAG	1358

[Таблица 4-26]

26	H45_(-6)-20	TTACAGGAACTCCAGGATGGCA TTGG	663	CCAATGCCATCCTGGAGTTC CTGTAA	1359
26	H45_(-5)-21	TACAGGAACTCCAGGATGCCAT TGGG	664	CCCAATGCCATCCTGGAGTT CCTGTA	1360
26	H45_(-4)-22	ACAGGAACTCCAGGATGGCATT GGGC	665	GCCCAATGCCATCCTGGAGT TCCTGT	1361
26	H45_(-3)-23	CAGGAACTCCAGGATGGCATTG GGCA	666	TGCCCAATGCCATCCTGGAG TTCCTG	1362
26	H45_(-2)-24	AGGAACTCCAGGATGGCATTGG GCAG	667	CTGCCCAATGCCATCCTGGA GTTCTT	1363
26	H45_(-1)-25	GGAACTCCAGGATGGCATTGGG CAGC	668	GCTGCCCAATGCCATCCTGG AGTTCC	1364
26	H45_1-26	GAACTCCAGGATGGCATTGGGC AGCG	669	CGTGCCCAATGCCATCCTG GAGTTC	1365
26	H45_2-27	AACTCCAGGATGGCATTGGGCA GCGG	670	CCGCTGCCCAATGCCATCCT GGAGTT	1366
26	H45_3-28	ACTCCAGGATGGCATTGGGCAG CGGC	671	GCCGCTGCCCAATGCCATCC TGGAGT	1367
26	H45_4-29	CTCCAGGATGGCATTGGGCAGC GGCA	672	TGCCGCTGCCCAATGCCATC CTGGAG	1368
26	H45_5-30	TCCAGGATGGCATTGGGCAGCG GCAA	673	TGCGCTGCCCAATGCCAT CCTGGA	1369
26	H45_6-31	CCAGGATGGCATTGGGCAGCGG CAAA	674	TTTGCCGCTGCCCAATGCCA TCTTGG	1370
26	H45_7-32	CAGGATGGCATTGGGCAGCGGC AAAC	675	GTTTGCCGCTGCCCAATGCC ATCCTG	1371
26	H45_8-33	AGGATGGCATTGGGCAGCGGCA AACT	676	AGTTTGCCGCTGCCCAATGC CATCCT	1372
26	H45_9-34	GGATGGCATTGGGCAGCGGCAA ACTG	677	CAGTTTGCCGCTGCCCAATG CCATCC	1373
26	H45_10-35	GATGGCATTGGGCAGCGGCAAA CTGT	678	ACAGTTTGCCGCTGCCCAAT GCCATC	1374
26	H45_11-36	ATGGCATTGGGCAGCGGCAAAC TGTT	679	AACAGTTTGCCGCTGCCCAA TGCCAT	1375
26	H45_12-37	TGGCATTGGGCAGCGGCAAACT GTTG	680	CAACAGTTTGCCGCTGCCCA ATGCCA	1376

[Таблица 4-27]

26	H45_13-38	GGCATTGGGCAGCGGCAAACGTG TTGT	681	ACAACAGTTTGCCGCTGCCC AATGCC	1377
26	H45_14-39	GCATTGGGCAGCGGCAAACGTG TGTC	682	GACAACAGTTTGCCGCTGCC CAATGC	1378
26	H45_15-40	CATTGGGCAGCGGCAAACGTG GTCA	683	TGACAACAGTTTGCCGCTGC CCAATG	1379
26	H45_16-41	ATTGGGCAGCGGCAAACGTG TCAG	684	CTGACAACAGTTTGCCGCTG CCCAAT	1380
26	H45_17-42	TTGGGCAGCGGCAAACGTG CAGA	685	TCTGACAACAGTTTGCCGCT GCCCAA	1381
26	H45_18-43	TGGGCAGCGGCAAACGTG AGAA	686	TTCTGACAACAGTTTGCCGC TGCCCA	1382
26	H45_19-44	GGGCAGCGGCAAACGTG GAAC	687	GTTCTGACAACAGTTTGCCG CTGCC	1383
26	H45_20-45	GCAGCGGCAAACGTG AACA	688	TGTTCTGACAACAGTTTGCC GCTGCC	1384
26	H45_21-46	GCAGCGGCAAACGTG ACAT	689	ATGTTCTGACAACAGTTG CGCTGC	1385
26	H45_22-47	CAGCGGCAAACGTG CATT	690	AATGTTCTGACAACAGTTG CCGCTG	1386
26	H45_23-48	AGCGGCAAACGTG ATTG	691	CAATGTTCTGACAACAGTT GCCGCT	1387
26	H45_24-49	GCGGCAAACGTG TTGA	692	TCAATGTTCTGACAACAGTT TGCCGC	1388
26	H45_25-50	CGGCAAACGTG TGAA	693	TTCAATGTTCTGACAACAGT TTGCCG	1389
26	H45_26-51	GGCAAACGTG GAAT	694	ATTCAATGTTCTGACAACAG TTTGCC	1390
26	H45_27-52	GCAAACGTG AATG	695	CATTCAATGTTCTGACAACA GTTTGC	1391
26	H45_28-53	CAAACGTG ATGC	696	GCATTCAATGTTCTGACAAC AGTTTG	1392
26	H45_29-54	AACTGTTG TGCA	697	TGCATTCAATGTTCTGACAA CAGTTT	1393
26	H45_30-55	AACTGTTG GCAA	698	TTGCATTCAATGTTCTGACA ACAGTT	1394

[Таблица 4-28]

26	H45_31-56	ACTGTTGTCAGAACATTGAATG CAAC	699	GTTGCATTCAATGTTCTGAC AACAGT	1395
26	H45_32-57	CTGTTGTCAGAACATTGAATGC AACT	700	AGTTGCATTCAATGTTCTGA CAACAG	1396
26	H45_33-58	TGTTGTCAGAACATTGAATGCA ACTG	701	CAGTTGCATTCAATGTTCTG ACAACA	1397
26	H45_34-59	GTTGTCAGAACATTGAATGCAA CTGG	702	CCAGTTGCATTCAATGTTCT GACAAC	1398
26	H45_35-60	TTGTCAGAACATTGAATGCAAC TGGG	703	CCCAGTTGCATTCAATGTTT TGACAA	1399
26	H45_36-61	TGTCAGAACATTGAATGCAACT GGGG	704	CCCCAGTTGCATTCAATGTT CTGACA	1400
26	H45_37-62	GTCAGAACATTGAATGCAACTG GGGA	705	TCCCCAGTTGCATTCAATGT TCTGAC	1401
26	H45_38-63	TCAGAACATTGAATGCAACTGG GGAA	706	TTCCCCAGTTGCATTCAATG TTCTGA	1402
26	H45_39-64	CAGAACATTGAATGCAACTGGG GAAG	707	CTTCCCCAGTTGCATTCAAT GTTCTG	1403
26	H45_40-65	AGAACATTGAATGCAACTGGGG AAGA	708	TCTTCCCCAGTTGCATTCAA TGTTCT	1404
27	H45_(-8)-19	TCTTACAGGAACTCCAGGATGG CATTG	709	CAATGCCATCCTGGAGTCC TGTAAGA	1405
27	H45_(-7)-20	CTTACAGGAACTCCAGGATGGC ATTGG	710	CCAATGCCATCCTGGAGTTC CTGTAAG	1406
27	H45_(-6)-21	TTACAGGAACTCCAGGATGGCA TTGGG	711	CCCAATGCCATCCTGGAGTT CCTGTAA	1407
27	H45_(-5)-22	TACAGGAACTCCAGGATGGCAT TGGGC	712	GCCCAATGCCATCCTGGAGT TCCTGTA	1408
27	H45_(-4)-23	ACAGGAACTCCAGGATGGCATT GGGCA	713	TGCCCAATGCCATCCTGGAG TTCCTGT	1409
27	H45_(-3)-24	CAGGAACTCCAGGATGGCATTG GGCAG	714	CTGCCCAATGCCATCCTGGA GTTCCCTG	1410
27	H45_(-2)-25	AGGAACTCCAGGATGGCATTGG GCAGC	715	GCTGCCCAATGCCATCCTGG AGTTCTT	1411
27	H45_(-1)-26	GGAACCTCCAGGATGGCATTGGG CAGCG	716	CGCTGCCCAATGCCATCCTG GAGTCC	1412

[Таблица 4-29]

27	H45_1-27	GAACTCCAGGATGGCATTGGGC AGCGG	717	CCGCTGCCCAATGCCATCCT GGAGTTC	1413
27	H45_2-28	AACTCCAGGATGGCATTGGGCA GCGGC	718	GCCGCTGCCCAATGCCATCC TGGAGTT	1414
27	H45_3-29	ACTCCAGGATGGCATTGGGCAG CGGCA	719	TGCCGCTGCCCAATGCCATC CTGGAGT	1415
27	H45_4-30	CTCCAGGATGGCATTGGGCAGC GGCAA	720	TTGCCGCTGCCCAATGCCAT CCTGGAG	1416
27	H45_5-31	TCCAGGATGGCATTGGGCAGCG GCAAA	721	TTTGCCGCTGCCCAATGCCA TCCTGGA	1417
27	H45_6-32	CCAGGATGGCATTGGGCAGCGG CAAAC	722	GTTTGCCGCTGCCCAATGCC ATCCTGG	1418
27	H45_7-33	CAGGATGGCATTGGGCAGCGGC AAACT	723	AGTTTGCCGCTGCCCAATGC CATCTG	1419
27	H45_8-34	AGGATGGCATTGGGCAGCGGCA AACTG	724	CAGTTTGCCGCTGCCCAATG CCATCCT	1420
27	H45_9-35	GGATGGCATTGGGCAGCGGCAA ACTGT	725	ACAGTTTGCCGCTGCCCAAT GCCATCC	1421
27	H45_10- 36	GATGGCATTGGGCAGCGGCAAA CTGTT	726	AACAGTTTGCCGCTGCCCAA TGCCATC	1422
27	H45_11- 37	ATGGCATTGGGCAGCGGCAAAC TGTTG	727	CAACAGTTTGCCGCTGCCCA ATGCCAT	1423
27	H45_12- 38	TGGCATTGGGCAGCGGCAAACT GTTGT	728	ACAACAGTTTGCCGCTGCC AATGCCA	1424
27	H45_13- 39	GGCATTGGGCAGCGGCAAACTG TTGTC	729	GACAACAGTTTGCCGCTGCC CAATGCC	1425
27	H45_14- 40	GCATTGGGCAGCGGCAAACTGT TGTC	730	TGACAACAGTTTGCCGCTGC CCAATGC	1426
27	H45_15- 41	CATTGGGCAGCGGCAAACTGTT GTCAG	731	CTGACAACAGTTTGCCGCTG CCCAATG	1427
27	H45_16- 42	ATTGGGCAGCGGCAAACTGTTG TCAGA	732	TCTGACAACAGTTTGCCGCT GCCCAAT	1428
27	H45_17- 43	TTGGGCAGCGGCAAACTGTTGT CAGAA	733	TTCTGACAACAGTTTGCCGC TGCCCAA	1429
27	H45_18- 44	TGGGCAGCGGCAAACTGTTGTC AGAAC	734	GTTCTGACAACAGTTTGCCG CTGCCCA	1430

[Таблица 4-30]

27	H45_19- 45	GGGAGCGGGCAAACCTGTTGTCA GAACA	735	TGTTCTGACAACAGTTTGCC GCTGCCC	1431
27	H45_20- 46	GGCAGCGGGCAAACCTGTTGTCAG AACAT	736	ATGTTCTGACAACAGTTTGC CGCTGCC	1432
27	H45_21- 47	GCAGCGGGCAAACCTGTTGTCAGA ACATT	737	AATGTTCTGACAACAGTTTG CCGCTGC	1433
27	H45_22- 48	CAGCGGGCAAACCTGTTGTCAGAA CATTG	738	CAATGTTCTGACAACAGTTT GCCGCTG	1434
27	H45_23- 49	AGCGGCAAACCTGTTGTCAGAAC ATTGA	739	TCAAATGTTCTGACAACAGTT TGCCGCT	1435
27	H45_24- 50	GCGGCAAACCTGTTGTCAGAACAA TTGAA	740	TTCATGTTCTGACAACAGT TTGCCGC	1436
27	H45_25- 51	CGGCAAACCTGTTGTCAGAACAT TGAAT	741	ATTCAATGTTCTGACAACAG TTTGCCG	1437
27	H45_26- 52	GGCAAACCTGTTGTCAGAACATT GAATG	742	CATTCAATGTTCTGACAACA GTTTGCC	1438
27	H45_27- 53	GCAAACCTGTTGTCAGAACATTG AATGC	743	GCATTCAATGTTCTGACAAC AGTTTGC	1439
27	H45_28- 54	CAAACCTGTTGTCAGAACATTGA ATGCA	744	TGCATTCAATGTTCTGACAA CAGTTTG	1440
27	H45_29- 55	AAACTGTTGTCAGAACATTGAA TGCAA	745	TTGCATTCAATGTTCTGACA ACAGTTT	1441
27	H45_30- 56	AACTGTTGTCAGAACATTGAAT GCAAC	746	GTTGCATTCAATGTTCTGAC AACAGTT	1442
27	H45_31- 57	ACTGTTGTCAGAACATTGAATG CAACT	747	AGTTGCATTCAATGTTCTGA CAACAGT	1443
27	H45_32- 58	CTGTTGTCAGAACATTGAATGC AACTG	748	CAGTTGCATTCAATGTTCTG ACAACAG	1444
27	H45_33- 59	TGTTGTCAGAACATTGAATGCA ACTGG	749	CCAGTTGCATTCAATGTTCT GACAACA	1445
27	H45_34- 60	GTTGTCAGAACATTGAATGCAA CTGGG	750	CCCAGTTGCATTCAATGTTC TGACAAC	1446
27	H45_35- 61	TTGTCAGAACATTGAATGCAAC TGGGG	751	CCCCAGTTGCATTCAATGTT CTGACAA	1447
27	H45_36- 62	TGTCAGAACATTGAATGCAACT GGGGA	752	TCCCCAGTTGCATTCAATGT TCTGACA	1448

[Таблица 4-31]

27	H45_37-63	GTCAGAACATTGAATGCAACTGGGAA	753	TTCCCCAGTTGCATTCAATGTTCTGAC	1449
27	H45_38-64	TCAGAACATTGAATGCAACTGGGAAAG	754	CTTCCCCAGTTGCATTCAATGTTCTGA	1450
27	H45_39-65	CAGAACATTGAATGCAACTGGGGAAGA	755	TCTTCCCCAGTTGCATTCAATGTTCTG	1451
27	H45_40-66	AGAACATTGAATGCAACTGGGGAAGA	756	TTCTTCCCCAGTTGCATTCAATGTTCT	1452
28	H45_(-9)-19	ATCTTACAGGAAGTCCAGGATGGCATTG	757	CAATGCCATCCTGGAGTTCCGTAAAGAT	1453
28	H45_(-8)-20	TCTTACAGGAAGTCCAGGATGGCATTGG	758	CCAATGCCATCCTGGAGTTCTGTAAAGA	1454
28	H45_(-7)-21	CTTACAGGAAGTCCAGGATGGCATGTTGGG	759	CCCAATGCCATCCTGGAGTTCTGTAAAG	1455
28	H45_(-6)-22	TTACAGGAAGTCCAGGATGGCATGTTGGG	760	GCCCAATGCCATCCTGGAGTTCTGTAA	1456
28	H45_(-5)-23	TACAGGAAGTCCAGGATGGCATGTTGGG	761	TGCCCAATGCCATCCTGGAGTTCTGTAA	1457
28	H45_(-4)-24	ACAGGAAGTCCAGGATGGCATTGGG	762	CTGCCCAATGCCATCCTGGAGTTCTGTAA	1458
28	H45_(-3)-25	CAGGAAGTCCAGGATGGCATTGGG	763	GCTGCCCAATGCCATCCTGGAGTTCTGTAA	1459
28	H45_(-2)-26	AGGAAGTCCAGGATGGCATTGGG	764	CGCTGCCCAATGCCATCCTGGAGTTCTGTAA	1460
28	H45_(-1)-27	GGAAGTCCAGGATGGCATTGGG	765	CCGCTGCCCAATGCCATCCTGGAGTTCTGTAA	1461
28	H45_1-28	GAAGTCCAGGATGGCATTGGG	766	GCCGCTGCCCAATGCCATCCTGGAGTTCTGTAA	1462
28	H45_2-29	AACTCCAGGATGGCATTGGG	767	TGCCGCTGCCCAATGCCATCCTGGAGTTCTGTAA	1463
28	H45_3-30	ACTCCAGGATGGCATTGGG	768	TTGCCGCTGCCCAATGCCATCCTGGAGTTCTGTAA	1464
28	H45_4-31	CTCCAGGATGGCATTGGG	769	TTTGCCGCTGCCCAATGCCATCCTGGAGTTCTGTAA	1465
28	H45_5-32	TCCAGGATGGCATTGGG	770	GTTTGCCGCTGCCCAATGCCATCCTGGAGTTCTGTAA	1466

[Таблица 4-32]

28	H45_6-33	CCAGGATGGCATTGGGCAGCGG CAAAC	771	AGTTTGCCGCTGCCCAATGC CATCCTGG	1467
28	H45_7-34	CAGGATGGCATTGGGCAGCGGC AAACTG	772	CAGTTGCCGCTGCCCAATG CCATCCTG	1468
28	H45_8-35	AGGATGGCATTGGGCAGCGGCA AACTGT	773	ACAGTTTGCCGCTGCCCAAT GCCATCCT	1469
28	H45_9-36	GGATGGCATTGGGCAGCGGCAA ACTGTT	774	AACAGTTTGCCGCTGCCCAA TGCCATCC	1470
28	H45_10- 37	GATGGCATTGGGCAGCGGCAAA CTGTTG	775	CAACAGTTTGCCGCTGCCCA ATGCCATC	1471
28	H45_11- 38	ATGGCATTGGGCAGCGGCAAAAC TGTTGT	776	ACAACAGTTTGCCGCTGCC AATGCCAT	1472
28	H45_12- 39	TGGCATTGGGCAGCGGCAAACT GTTGTC	777	GACAACAGTTTGCCGCTGCC CAATGCCA	1473
28	H45_13- 40	GGCATTGGGCAGCGGCAAACTG TTGTCA	778	TGACAACAGTTTGCCGCTGC CCAATGCC	1474
28	H45_14- 41	GCATTGGGCAGCGGCAAACTGT TGTCAG	779	CTGACAACAGTTTGCCGCTG CCCAATGC	1475
28	H45_15- 42	CATTGGGCAGCGGCAAACTGTT GTCAGA	780	TCTGACAACAGTTTGCCGCT GCCCAATG	1476
28	H45_16- 43	ATTGGGCAGCGGCAAACTGTTG TCAGAA	781	TCTGACAACAGTTTGCCGC TGCCCAAT	1477
28	H45_17- 44	TTGGGCAGCGGCAAACTGTTGT CAGAAC	782	GTTCTGACAACAGTTTGCCG CTGCCCAA	1478
28	H45_18- 45	TGGGCAGCGGCAAACTGTTGTC AGAACA	783	TGTTCTGACAACAGTTTGCC GCTGCCCA	1479
28	H45_19- 46	GGGCAGCGGCAAACTGTTGTCA GAACAT	784	ATGTTCTGACAACAGTTTGC CGCTGCC	1480
28	H45_20- 47	GGCAGCGGCAAACTGTTGTGAG AACATT	785	AATGTTCTGACAACAGTTG CCGCTGCC	1481
28	H45_21- 48	GCAGCGGCAAACTGTTGTGAGA ACATTG	786	CAATGTTCTGACAACAGTTT GCCGCTGC	1482
28	H45_22- 49	CAGCGGCAAACTGTTGTGAGAA CATTGA	787	TCAATGTTCTGACAACAGTT TGCCGCTG	1483
28	H45_23- 50	AGCGGCAAACTGTTGTGAGAAC ATTGAA	788	TTCAATGTTCTGACAACAGT TGCCGCT	1484

[Таблица 4-33]

28	H45_24- 51	GCGCAAACCTGTTGTCAGAACA TTGAAT	789	ATTCAATGTTCTGACAACAG TTTGCCGC	1485
28	H45_25- 52	CGGCAAACCTGTTGTCAGAACAT TGAATG	790	CATTCAATGTTCTGACAACA GTTTGCCG	1486
28	H45_26- 53	GGCAAACCTGTTGTCAGAACATT GAATGC	791	GCATTCAATGTTCTGACAAC AGTTTGCC	1487
28	H45_27- 54	GCAAACCTGTTGTCAGAACATTG AATGCA	792	TGCATTCAATGTTCTGACAA CAGTTTGC	1488
28	H45_28- 55	CAAACCTGTTGTCAGAACATTGA ATGCAA	793	TGCAATCAATGTTCTGACA ACAGTTG	1489
28	H45_29- 56	AAACTGTTGTCAGAACATTGAA TGCAAC	794	GTTGCATTCAATGTTCTGAC AACAGTTT	1490
28	H45_30- 57	AACTGTTGTCAGAACATTGAAT GCAACT	795	AGTTGCATTCAATGTTCTGA CAACAGTT	1491
28	H45_31- 58	ACTGTTGTCAGAACATTGAATG CAACTG	796	CAGTTGCATTCAATGTTCTG ACAACAGT	1492
28	H45_32- 59	CTGTTGTCAGAACATTGAATGC AACTGG	797	CCAGTTGCATTCAATGTTCT GACAACAG	1493
28	H45_33- 60	TGTTGTCAGAACATTGAATGCA ACTGGG	798	CCCAGTTGCATTCAATGTTCT TGACAACA	1494
28	H45_34- 61	GTTGTCAGAACATTGAATGCAA CTGGGG	799	CCCCAGTTGCATTCAATGTT CTGACAAC	1495
28	H45_35- 62	TTGTCAGAACATTGAATGCAAC TGGGGA	800	TCCCCAGTTGCATTCAATGT TCTGACAA	1496
28	H45_36- 63	TGTCAGAACATTGAATGCAACT GGGGAA	801	TTCCCCAGTTGCATTCAATG TTCTGACA	1497
28	H45_37- 64	GTCAGAACATTGAATGCAACTG GGGAAG	802	CTTCCCCAGTTGCATTCAAT GTTCTGAC	1498
28	H45_38- 65	TCAGAACATTGAATGCAACTGG GGAAGA	803	TCTTCCCCAGTTGCATTCAA TGTTCTGA	1499
28	H45_39- 66	CAGAACATTGAATGCAACTGGG GAAGAA	804	TTCTTCCCCAGTTCCATTCA ATGTTCTG	1500
28	H45_40- 67	AGAACATTGAATGCAACTGGGG AAGAAA	805	TTTCTTCCCCAGTTGCATTCT AATGTTCT	1501
29	H45_(- 10)-19	TATCTTACAGGAACTCCAGGAT GGCATTG	806	CAATGCCATCCTGGAGTTCC TGTAAGATA	1502

[Таблица 4-34]

29	H45_(-9)-20	ATCTTACAGGAACTCCAGGATG GCATTGG	807	CCAATGCCATCCTGGAGTTC CTGTAAGAT	1503
29	H45_(-8)-21	TCTTACAGGAACTCCAGGATGG CATTGGG	808	CCCAATGCCATCCTGGAGTT CCTGTAAGA	1504
29	H45_(-7)-22	CTTACAGGAACTCCAGGATGGC ATTGGGC	809	GCCCAATGCCATCCTGGAGT TCCTGTAAG	1505
29	H45_(-6)-23	TTACAGGAACTCCAGGATGGCA TTGGGCA	810	TGCCCAATGCCATCCTGGAG TTCCTGTAA	1506
29	H45_(-5)-24	TACAGGAACTCCAGGATGGCAT TGGGCAG	811	CTGCCCAATGCCATCCTGGGA GTTCCCTGTA	1507
29	H45_(-4)-25	ACAGGAACTCCAGGATGGCATT GGGCAGC	812	GCTGCCCAATGCCATCCTGG AGTTCCTGT	1508
29	H45_(-3)-26	CAGGAACTCCAGGATGGCATTG GGCAGCG	813	CGCTGCCCAATGCCATCCTG GAGTTCCTG	1509
29	H45_(-2)-27	AGGAACTCCAGGATGGCATTGG GCAGCGG	814	CCGCTGCCCAATGCCATCCT GGAGTTCCT	1510
29	H45_(-1)-28	GGAATCCAGGATGGCATTGGG CAGCGGC	815	GCCGCTGCCCAATGCCATCC TGGAGTTC	1511
29	H45_1-29	GAACTCCAGGATGGCATTGGGC AGCGGCA	816	TGCCGCTGCCCAATGCCATC CTGGAGTTC	1512
29	H45_2-30	AACTCCAGGATGGCATTGGGCA GCGGCAA	817	TGCGGCTGCCCAATGCCAT CCTGGAGTT	1513
29	H45_3-31	ACTCCAGGATGGCATTGGGCAG CGGCAAA	818	TTTGCCGCTGCCCAATGCCA TCCTGGAGT	1514
29	H45_4-32	CTCCAGGATGGCATTGGGCAGC GGCAAAC	819	GTTTGCCGCTGCCCAATGCC ATCCTGGAG	1515
29	H45_5-33	TCCAGGATGGCATTGGGCAGCG GCAAAC	820	AGTTTGCCGCTGCCCAATGC CATCCTGGA	1516
29	H45_6-34	CCAGGATGGCATTGGGCAGCGG CAAAC	821	CAGTTTGCCGCTGCCCAATG CCATCCTGG	1517
29	H45_7-35	CAGGATGGCATTGGGCAGCGGC AAACTGT	822	ACAGTTTGCCGCTGCCCAAT GCCATCCTG	1518
29	H45_8-36	AGGATGGCATTGGGCAGCGGCA AACTGTT	823	AACAGTTTGCCGCTGCCCAA TGCCATCCT	1519
29	H45_9-37	GCATGGCATTGGGCAGCGGCAA ACTGTTG	824	CAACAGTTTGCCGCTGCCCA ATGCCATCC	1520

[Таблица 4-35]

29	H45_10- 38	GATGGCATTGGGCAGCGGCAAA CTGTTGT	825	ACAACAGTTTGCCGCTGCC AATGCCATC	1521
29	H45_11- 39	ATGGCATTGGGCAGCGGCAAAAC TGTTGTC	826	GACAACAGTTTGCCGCTGCC CAATGCCAT	1522
29	H45_12- 40	TGGCATTGGGCAGCGGCAAACT GTTGTCA	827	TGACAACAGTTTGCCGCTGC CCAATGCCA	1523
29	H45_13- 41	GGCATTGGGCAGCGGCAAACTG TTGTCAG	828	CTGACAACAGTTTGCCGCTG CCCAATGCC	1524
29	H45_14- 42	GCATTGGGCAGCGGCAAACTGT TGTCAGA	829	TCTGACAACAGTTTGCCGCT GCCCAATGC	1525
29	H45_15- 43	CATTGGGCAGCGGCAAACTGTT GTCAGAA	830	TTCTGACAACAGTTTGCCGC TGCCCAATG	1526
29	H45_16- 44	ATGGGCAGCGGCAAACTGTTG TCAGAAC	831	GTTCTGACAACAGTTTGCCG CTGCCCAAT	1527
29	H45_17- 45	TTGGGCAGCGGCAAACTGTTGT CAGAACA	832	TGTTCTGACAACAGTTTGCC GCTGCCCAA	1528
29	H45_18- 46	TGGGCAGCGGCAAACTGTTGTC AGAACAT	833	ATGTTCTGACAACAGTTTGC CGCTGCCCA	1529
29	H45_19- 47	GGGCAGCGGCAAACTGTTGTCA GAACATT	834	AATGTTCTGACAACAGTTTG CCGCTGCC	1530
29	H45_20- 48	GGCAGCGGCAAACTGTTGTCAG AACATTG	835	CAATGTTCTGACAACAGTTT GCCGCTGCC	1531
29	H45_21- 49	GCAGCGGCAAACTGTTGTCAGA ACATTGA	836	TCAATGTTCTGACAACAGTT TGCCGCTGC	1532
29	H45_22- 50	CAGCGGCAAACTGTTGTCAGAA CATTGAA	837	TTCAATGTTCTGACAACAGT TTGCCGCTG	1533
29	H45_23- 51	AGCGGCAAACTGTTGTCAGAAC ATTGAAT	838	ATTCAATGTTCTGACAACAG TTTGCCGCT	1534
29	H45_24- 52	GCGGCAAACTGTTGTCAGAAC TTGAATG	839	CATTCAATGTTCTGACAACA GTTTGCCGC	1535
29	H45_25- 53	CGGCAAACTGTTGTCAGAACAT TGAATGC	840	GCATTCAATGTTCTGACAAC AGTTTGCCG	1536
29	H45_26- 54	GGCAAACTGTTGTCAGAACATT GAATGCA	841	TGCATTCAATGTTCTGACAA CAGTTTGCC	1537
29	H45_27- 55	GCAAACTGTTGTCAGAACATTG AATGCAA	842	TTGCAATCAATGTTCTGACA ACAGTTTGC	1538

[Таблица 4-36]

29	H45_28- 56	CAAAGTGTGTCAGAACATTGA ATGCAAC	843	GTTGCATTCAATGTTCTGAC AACAGTTTG	1539
29	H45_29- 57	AAAGTGTGTCAGAACATTGAA TGCAACT	844	AGTTGCATTCAATGTTCTGA CAACAGTTT	1540
29	H45_30- 58	AACTGTTGTCAGAACATTGAAT GCAACTG	845	CAGTTGCATTCAATGTTCTG ACAACAGTT	1541
29	H45_31- 59	ACTGTTGTCAGAACATTGAATG CAACTGG	846	CCAGTTGCATTCAATGTTCT GACAACAGT	1542
29	H45_32- 60	CTGTTGTCAGAACATTGAATGC AACTGGG	847	CCCAGTTGCATTCAATGTTT TGACAACAG	1543
29	H45_33- 61	TGTTGTCAGAACATTGAATGCA ACTGGGG	848	CCCCAGTTGCATTCAATGTT CTGACAACA	1544
29	H45_34- 62	GTTGTCAGAACATTGAATGCAA CTGGGGA	849	TCCCCAGTTGCATTCAATGT TCTGACAAC	1545
29	H45_35- 63	TTGTCAGAACATTGAATGCAAC TGGGGAA	850	TTCCCCAGTTGCATTCAATG TTCTGACAA	1546
29	H45_36- 64	TGTCAGAACATTGAATGCAACT GGGGAAG	851	CTTCCCCAGTTGCATTCAAT GTTCTGACA	1547
29	H45_37- 65	GTCAGAACATTGAATGCAACTG GGGAAGA	852	TCTTCCCCAGTTGCATTCAA TGTTCTGAC	1548
29	H45_38- 66	TCAGAACATTGAATGCAACTGG GGAAGAA	853	TTCTTCCCCAGTTGCATTCA ATGTTCTGA	1549
29	H45_39- 67	CAGAACATTGAATGCAACTGGG GAAGAAA	854	TTTCTTCCCCAGTTGCATTC AATGTTCTG	1550
29	H45_40- 68	AGAACATTGAATGCAACTGGGG AAGAAAT	855	ATTTCTTCCCCAGTTGCATT CAATGTTCT	1551
30	H45_(- 11)-19	GTATCTTACAGGAECTCCAGGA TGGCATTG	856	CAATGCCATCCTGGAGTTCC TGTAAGATAC	1552
30	H45_(- 10)-20	TATCTTACAGGAECTCCAGGAT GGCATTGG	857	CCAATGCCATCCTGGAGTTC CTGTAAGATA	1553
30	H45_(- 9)-21	ATCTTACAGGAECTCCAGGATG GCATTGGG	858	CCCAATGCCATCCTGGAGTT CCTGTAAGAT	1554
30	H45_(- 8)-22	TCTTACAGGAECTCCAGGATGG CATTGGGC	859	GCCCAATGCCATCCTGGAGT TCCTGTAAGA	1555
30	H45_(- 7)-23	CTTACAGGAECTCCAGGATGGC ATTGGGCA	860	TGCCCAATGCCATCCTGGAG TTCCTGTAAG	1556

[Таблица 4-37]

30	H45_(- 6)-24	TTACAGGAAGCTCCAGGATGGCA TTGGGCAG	861	CTGCCCAATGCCATCCTGGA GTTCTGTAA	1557
30	H45_(- 5)-25	TACAGGAAGCTCCAGGATGGCAT TGGGCAGC	862	GCTGCCCAATGCCATCCTGG AGTTCCTGFA	1558
30	H45_(- 4)-26	ACAGGAAGCTCCAGGATGGCATT GGGCAGCG	863	CGCTGCCCAATGCCATCCTG GAGTTCCTGT	1559
30	H45_(- 3)-27	CAGGAAGCTCCAGGATGGCATTG GGCAGCGG	864	CCGCTGCCCAATGCCATCCT GGAGTTCCTG	1560
30	H45_(- 2)-28	AGGAAGCTCCAGGATGGCATTGG GCAGCGGC	865	GCCGCTGCCCAATGCCATCC TGGAGTTCCT	1561
30	H45_(- 1)-29	GGAAGCTCCAGGATGGCATTGGG CAGCGGCA	866	TGCCGCTGCCCAATGCCATC CTGGAGTTC	1562
30	H45_1-30	GAACTCCAGGATGGCATTGGGC AGCGGCAA	867	TTGCCGCTGCCCAATGCCAT CCTGGAGTTC	1563
30	H45_2-31	AACTCCAGGATGGCATTGGGCA GCGGCAAA	868	TTTGCCGCTGCCCAATGCCA TCCTGGAGTT	1564
30	H45_3-32	ACTCCAGGATGGCATTGGGCAG CGGCAAAC	869	GTTTGCCGCTGCCCAATGCC ATCCTGGAGT	1565
30	H45_4-33	CTCCAGGATGGCATTGGGCAGC GGCAAAGT	870	AGTTTGCCGCTGCCCAATGC CATCCTGGAG	1566
30	H45_5-34	TCCAGGATGGCATTGGGCAGCG GCAAAGT	871	CAGTTTGCCGCTGCCCAATG CCATCCTGGA	1567
30	H45_6-35	CCAGGATGGCATTGGGCAGCGG CAAAGTGT	872	ACAGTTTGCCGCTGCCCAAT GCCATCCTGG	1568
30	H45_7-36	CAGGATGGCATTGGGCAGCGGC AAAGTGT	873	AACAGTTTGCCGCTGCCCAA TGCCATCCTG	1569
30	H45_8-37	AGGATGGCATTGGGCAGCGGCA AAAGTGT	874	CAACAGTTTGCCGCTGCCCA ATGCCATCCT	1570
30	H45_9-38	GGATGGCATTGGGCAGCGGCAA ACTGTTGT	875	ACAACAGTTTGCCGCTGCC AATGCCATCC	1571
30	H45_10- 39	GATGGCATTGGGCAGCGGCAAA CTGTTGTC	876	GACAACAGTTTGCCGCTGCC CAATGCCATC	1572
30	H45_11- 40	ATGGCATTGGGCAGCGGCAAAC TGTTGTCA	877	TGACAACAGTTTGCCGCTGC CCAATGCCAT	1573
30	H45_12- 41	TGGCATTGGGCAGCGGCAAAGT GTTGTCAG	878	CTGACAACAGTTTGCCGCTG CCAATGCCA	1574

[Таблица 4-38]

30	H45_13-42	GGCATTGGGCAGCGGCAAACCTG TTGTCAGA	879	TCTGACAACAGTTTGCCGCT GCCCAATGCC	1575
30	H45_14-43	GCATTGGGCAGCGGCAAACCTGT TGTGAGAA	880	TTCTGACAACAGTTTGCCGC TGCCCAATGC	1576
30	H45_15-44	CATTGGGCAGCGGCAAACCTGTT GTCAGAAC	881	GTTCTGACAACAGTTTGCCG CTGCCCAATG	1577
30	H45_16-45	ATTGGGCAGCGGCAAACCTGTTG TCAGAACAA	882	TGTTCTGACAACAGTTTGCC GCTGCCCAAT	1578
30	H45_17-46	TTGGGCAGCGGCAAACCTGTTGT CAGAACAT	883	ATGTTCTGACAACAGTTTGC CGCTGCCCAA	1579
30	H45_18-47	TGGGCAGCGGCAAACCTGTTGTC AGAACATT	884	AATGTTCTGACAACAGTTTG CCGCTGCCCA	1580
30	H45_19-48	GGGCAGCGGCAAACCTGTTGTCA GAACATTG	885	CAATGTTCTGACAACAGTTT GCCGCTGCC	1581
30	H45_20-49	GGCAGCGGCAAACCTGTTGTGAG AACATTGA	886	TCAATGTTCTGACAACAGTT TGCCGCTGCC	1582
30	H45_21-50	GCAGCGGCAAACCTGTTGTGAGA ACATTGAA	887	TTCATGTTCTGACAACAGT TTGCCGCTGC	1583
30	H45_22-51	CAGCGGCAAACCTGTTGTGAGAA CATTGAAT	888	ATTCAATGTTCTGACAACAG TTTGCCGCTG	1584
30	H45_23-52	AGCGGCAAACCTGTTGTGAGAAC ATTGAATG	889	CATTCAATGTTCTGACAACA GTTTGCCGCT	1585
30	H45_24-53	GCGGCAAACCTGTTGTGAGAACAA TTGAATGC	890	GCATTCAATGTTCTGACAAC AGTTTGCCGC	1586
30	H45_25-54	CGGCAAACCTGTTGTGAGAACAT TGAATGCA	891	TGCATTCAATGTTCTGACAA CAGTTTGCCG	1587
30	H45_26-55	GGCAAACCTGTTGTGAGAACATT GAATGCAA	892	TTGCATTCAATGTTCTGACA ACAGTTTGCC	1588
30	H45_27-56	GCAAACCTGTTGTGAGAACATTG AATGCAAC	893	GTTGCATTCAATGTTCTGAC AACAGTTTGC	1589
30	H45_28-57	CAAACCTGTTGTGAGAACATTGA ATGCAACT	894	AGTTGCATTCAATGTTCTGA CAACAGTTTG	1590
30	H45_29-58	AAACTGTTGTGAGAACATTGAA TGCAACTG	895	CAGTTGCATTCAATGTTCTG ACAACAGTTT	1591
30	H45_30-59	AACTGTTGTGAGAACATTGAAT GCAACTGG	896	CCAGTTGCATTCAATGTTCT GACAACAGTT	1592

[Таблица 4-39]

30	H45_31-60	ACTGTTGTCAGAACATTGAATG CAACTGGG	897	CCCAGTTGCATTCAATGTTT TGACAACACT	1593
30	H45_32-61	CTGTTGTCAGAACATTGAATGC AACTGGGG	898	CCCCAGTTGCATTCAATGTT CTGACAACAG	1594
30	H45_33-62	TGTTGTCAGAACATTGAATGCA ACTGGGGA	899	TCCCCAGTTGCATTCAATGT TCTGACAACA	1595
30	H45_34-63	GTTGTCAGAACATTGAATGCAA CTGGGGAA	900	TTCCCCAGTTGCATTCAATG TTCTGACAAC	1596
30	H45_35-64	TTGTCAGAACATTGAATGCAAC TGGGGAAG	901	CTTCCCCAGTTGCATTCAAT GTTCTGACAA	1597
30	H45_36-65	TGTCAGAACATTGAATGCAACT GGGGAAGA	902	TCTTCCCCAGTTGCATTCAA TGTTCTGACA	1598
30	H45_37-66	GTCAGAACATTGAATGCAACTG GGGAAGAA	903	TTCTTCCCCAGTTGCATTCA ATGTTCTGAC	1599
30	H45_38-67	TCAGAACATTGAATGCAACTGG GGAAGAAA	904	TTTCTTCCCCAGTTGCATT AATGTTCTGA	1600
30	H45_39-68	CAGAACATTGAATGCAACTGGG GAAGAAAT	905	ATTTCTTCCCCAGTTGCATT CAATGTTCTG	1601
30	H45_40-69	AGAACATTGAATGCAACTGGGG AAGAAATA	906	TAITTTCTTCCCCAGTTGCAT TCAATGTTCT	1602

[0084]

В одном варианте осуществления изобретения, олигомер первого звена содержит последовательность оснований, комплементарную:

(a) любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 211-906;

(b) последовательности оснований, которая гибридизуется в жестких условиях с последовательностью оснований, комплементарной любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 211-906;

(c) последовательности оснований, которая по меньшей мере на 85% идентична любой одной последовательностью оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 211-906, и имеет длину в пределах $\pm 15\%$ длины любой выбранной последовательности оснований; или

(d) частичной последовательности оснований любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из последовательностей оснований (a), (b) и (c).

[0085]

В данном случае, последовательность оснований (c) представляет собой мутантный тип последовательности оснований (a), и примеры такого мутантного типа также включают:

(c-1) последовательность оснований, которая по меньшей мере на 85% идентична любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID

No: 211-906, и имеет длину в пределах $\pm 5\%$ длины любой одной выбранной последовательности оснований,

(с-12) последовательность оснований, которая по меньшей мере на 96% идентична любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID No: 211-906, и имеет длину в пределах $\pm 4\%$ длины любой одной выбранной последовательности оснований,

(с-13) последовательность оснований, которая по меньшей мере на 97% идентична любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID No: 211-906, и имеет длину в пределах $\pm 3\%$ длины любой одной выбранной последовательности оснований,

(с-14) последовательность оснований, которая по меньшей мере на 98% идентична любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID No: 211-906, и имеет длину в пределах $\pm 2\%$ длины любой одной выбранной последовательности оснований,

(с-15) последовательность оснований, которая по меньшей мере на 99% идентична любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID No: 211-906, и имеет длину в пределах $\pm 1\%$ длины любой одной выбранной последовательности оснований, и

(с-16) последовательность оснований, которая по меньшей мере на 99,5% идентична любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID No: 211-906, и имеет длину в пределах $\pm 0,5\%$ длины любой одной выбранной последовательности оснований,

[0086]

В одном варианте осуществления изобретения, олигомер первого звена содержит или состоит из них:

(а) любую одну последовательность оснований, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 907-1602; или

(b) последовательность оснований, которая по меньшей мере на 85% идентична любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 907-1602, и имеет длину в пределах $\pm 15\%$ длины любой выбранной последовательности оснований.

[0087]

В данном случае, последовательность оснований (b) представляет собой мутантный тип последовательности оснований (а), и примеры такого мутантного типа также включают:

(b-1) последовательность оснований, которая по меньшей мере на 85% идентична любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 907-1602, и имеет длину в пределах $\pm 15\%$ длины любой одной выбранной последовательности оснований,

(b-2) последовательность оснований, которая по меньшей мере на 86% идентична

любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 907-1602, и имеет длину в пределах $\pm 4\%$ длины любой одной выбранной последовательности оснований,

(b-13) последовательность оснований, которая по меньшей мере на 97% идентична любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 907-1602, и имеет длину в пределах $\pm 3\%$ длины любой одной выбранной последовательности оснований,

(b-14) последовательность оснований, которая по меньшей мере на 98% идентична любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 907-1602, и имеет длину в пределах $\pm 2\%$ длины любой одной выбранной последовательности оснований,

(b-15) последовательность оснований, которая по меньшей мере на 99% идентична любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 907-1602, и имеет длину в пределах $\pm 1\%$ длины любой одной выбранной последовательности оснований, и

(b-16) последовательность оснований, которая по меньшей мере на 99,5% идентична любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 907-1602, и имеет длину в пределах $\pm 0,5\%$ длины любой одной выбранной последовательности оснований,

[0088]

В одном варианте осуществления изобретения, олигомер первого звена содержит, или состоит из нее, любую одну последовательность оснований, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 907-1602.

[0089]

В одном варианте осуществления изобретения, олигомер первого звена содержит, или состоит из нее, любую одну последовательность оснований, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1180, 1190, 1201, 1212, 1222, 1224 и 1239.

[0090]

В нижеследующей Таблице 5 представлены примеры последовательности-мишени олигомера второго звена и комплементарной ему последовательности (антисмысловой последовательности)

Таблица 5

[Таблица 5-1]

Длина	Сайт-мишень	Последовательность-мишень	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность (5' - 3')	SEQ ID NO:
1	H45_(-61)	C	1	G	106
1	H45_(-62)	T	2	A	107
1	H45_(-63)	A	3	T	108
1	H45_(-64)	A	4	T	109
1	H45_(-65)	T	5	A	110
1	H45_(-66)	T	6	A	111
2	H45_(-61)-(-60)	CT	7	AG	112
2	H45_(-62)-(-61)	TC	8	GA	113
2	H45_(-63)-(-62)	AT	9	AT	114
2	H45_(-64)-(-63)	AA	10	TT	115
2	H45_(-65)-(-64)	TA	11	TA	116
2	H45_(-66)-(-65)	TT	12	AA	117
2	H45_(-67)-(-66)	TT	13	AA	118
3	H45_(-61)-(-59)	CTT	14	AAG	119
3	H45_(-62)-(-60)	TCT	15	AGA	120
3	H45_(-63)-(-61)	ATC	16	GAT	121
3	H45_(-64)-(-62)	AAT	17	ATT	122
3	H45_(-65)-(-63)	TAA	18	TTA	123
3	H45_(-66)-(-64)	TTA	19	TAA	124
3	H45_(-67)-(-65)	TTT	20	AAA	125
3	H45_(-68)-(-66)	GTT	21	AAC	126
4	H45_(-61)-(-58)	CTTT	22	AAAG	127
4	H45_(-62)-(-59)	TCTT	23	AAGA	128
4	H45_(-63)-(-60)	ATCT	24	AGAT	129
4	H45_(-64)-(-61)	AATC	25	GATT	130

[Таблица 5-2]

4	H45_(-65)-(-62)	TAAT	26	ATTA	131
4	H45_(-66)-(-63)	TAA	27	TAA	132
4	H45_(-67)-(-64)	TTA	28	TAAA	133
4	H45_(-68)-(-65)	GTT	29	AAAC	134
4	H45_(-69)-(-66)	TGTT	30	AACA	135
5	H45_(-61)-(-57)	CTTT	31	AAAAG	136
5	H45_(-62)-(-58)	TCTTT	32	AAAGA	137
5	H45_(-63)-(-59)	ATCTT	33	AAGAT	138
5	H45_(-64)-(-60)	AATCT	34	AGATT	139
5	H45_(-65)-(-61)	TAATC	35	GATTA	140
5	H45_(-66)-(-62)	TAAAT	36	ATTAA	141
5	H45_(-67)-(-63)	TTAA	37	TTAAA	142
5	H45_(-68)-(-64)	GTTA	38	TAAAC	143
5	H45_(-69)-(-65)	TGTTT	39	AAACA	144
5	H45_(-70)-(-66)	CTGTT	40	AACAG	145
6	H45_(-61)-(-56)	CTTTTC	41	GAAAAG	146
6	H45_(-62)-(-57)	TCTTTT	42	AAAAGA	147
6	H45_(-63)-(-58)	ATCTTT	43	AAAGAT	148
6	H45_(-64)-(-59)	AATCTT	44	AAGATT	149
6	H45_(-65)-(-60)	TAATCT	45	AGATTA	150
6	H45_(-66)-(-61)	TAAATC	46	GATTAA	151
6	H45_(-67)-(-62)	TTAAAT	47	ATTAAA	152
6	H45_(-68)-(-63)	GTTTAA	48	TTAAAC	153
6	H45_(-69)-(-64)	TGTTTA	49	TAAACA	154
6	H45_(-70)-(-65)	CTGTTT	50	AAACAG	155
6	H45_(-71)-(-66)	ACTGTT	51	AACAGT	156
7	H45_(-61)-(-55)	CTTTTCT	52	AGAAAAG	157
7	H45_(-62)-(-56)	TCTTTTC	53	GAAAAGA	158
7	H45_(-63)-(-57)	ATCTTTT	54	AAAAGAT	159
7	H45_(-64)-(-58)	AATCTTT	55	AAAGATT	160
7	H45_(-65)-(-59)	TAATCTT	56	AAGATTA	161
7	H45_(-66)-(-60)	TAAATCT	57	AGATTAA	162
7	H45_(-67)-(-61)	TTAAATC	58	GATTTAA	163
7	H45_(-68)-(-62)	GTTTAAAT	59	ATTAAAC	164
7	H45_(-69)-(-63)	TGTTTAA	60	TTAAACA	165

[Таблица 5-3]

7	H45_(-70)-(-64)	CTGTTA	61	TAAACAG	166
7	H45_(-71)-(-65)	ACTGTTT	62	AAACAGT	167
7	H45_(-72)-(-66)	CACTGTT	63	AACAGTG	168
8	H45_(-61)-(-54)	CTTTCTC	64	GAGAAAAG	169
8	H45_(-62)-(-55)	TCTTTCT	65	AGAAAAGA	170
8	H45_(-63)-(-56)	ATCTTTC	66	GAAAAGAT	171
8	H45_(-64)-(-57)	AATCTTT	67	AAAAGATT	172
8	H45_(-65)-(-58)	TAATCTT	68	AAAGATTA	173
8	H45_(-66)-(-59)	TAACTCT	69	AAGATTAA	174
8	H45_(-67)-(-60)	TTTAATCT	70	AGATTAAA	175
8	H45_(-68)-(-61)	GTTAATC	71	GATTAAAC	176
8	H45_(-69)-(-62)	TGTTAAT	72	ATTAACA	177
8	H45_(-70)-(-63)	CTGTTAA	73	TTAAACAG	178
8	H45_(-71)-(-64)	ACTGTTA	74	TAAACAGT	179
8	H45_(-72)-(-65)	CACTGTT	75	AAACAGTG	180
8	H45_(-73)-(-66)	ACACTGT	76	AACAGTG	181
9	H45_(-61)-(-53)	CTTTCTCA	77	TGAGAAAAG	182
9	H45_(-62)-(-54)	TCTTTCTC	78	GAGAAAAGA	183
9	H45_(-63)-(-55)	ATCTTCT	79	AGAAAAGAT	184
9	H45_(-64)-(-56)	AATCTTTC	80	GAAAAGATT	185
9	H45_(-65)-(-57)	TAATCTTT	81	AAAAGATTA	186
9	H45_(-66)-(-58)	TAACTCT	82	AAAGATTAA	187
9	H45_(-67)-(-59)	TTAATCT	83	AAGATTAAA	188
9	H45_(-68)-(-60)	GTTAATCT	84	AGATTAAAC	189
9	H45_(-69)-(-61)	TGTTAATC	85	GATTAAACA	190
9	H45_(-70)-(-62)	CTGTTAAT	86	ATTAACAG	191
9	H45_(-71)-(-63)	ACTGTTAA	87	TTAAACAGT	192
9	H45_(-72)-(-64)	CACTGTTA	88	TAAACAGTG	193
9	H45_(-73)-(-65)	ACACTGTT	89	AAACAGTG	194
9	H45_(-74)-(-66)	CACACTGT	90	AACAGTGT	195
10	H45_(-61)-(-52)	CTTTCTCAA	91	TTGAGAAAAG	196
10	H45_(-62)-(-53)	TCTTTCTCA	92	TGAGAAAAGA	197
10	H45_(-63)-(-54)	ATCTTCTC	93	GAGAAAAGAT	198
10	H45_(-64)-(-55)	AATCTTCT	94	AGAAAAGATT	199
10	H45_(-65)-(-56)	TAATCTTTC	95	GAAAAGATTA	200

[Таблица 5-4]

10	H45_(-66)-(-57)	TTAATCTTT	96	AAAAGATTAA	201
10	H45_(-67)-(-58)	TTAATCTTT	97	AAAGATTA AAA	202
10	H45_(-68)-(-59)	GTTAATCTT	98	AAGATTA AAC	203
10	H45_(-69)-(-60)	TGTTAATCT	99	AGATTA AACA	204
10	H45_(-70)-(-61)	CTGTTAATC	100	GATTA AACAG	205
10	H45_(-71)-(-62)	ACTGTTAAT	101	ATTA AACAGT	206
10	H45_(-72)-(-63)	CACTGTTAA	102	TTA AACAGTG	207
10	H45_(-73)-(-64)	ACACTGTTA	103	TAA ACAGTGT	208
10	H45_(-74)-(-65)	CACACTGTT	104	AA ACAGTGTG	209
10	H45_(-75)-(-66)	GCACACTGTT	105	AACAGTGTGC	210

[0091]

В одном варианте осуществления изобретения, олигомер второго звена содержит последовательность оснований, комплементарную:

(a) любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-105;

(b) последовательности оснований, которая гибридизуется в жестких условиях с последовательностью оснований, комплементарной любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-105;

(c) последовательности оснований, которая по меньшей мере на 85% идентична любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-105, и имеет длину в пределах $\pm 15\%$ длины любой выбранной последовательности оснований; или

(d) частичной последовательности оснований любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из последовательностей оснований (a), (b) и (c).

[0092]

В данном случае, последовательность оснований (c) представляет собой мутантный тип последовательности оснований (a), и примеры такого мутантного типа также включают:

(c-1) последовательность оснований, которая по меньшей мере на 85% идентична любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-105, и имеет длину в пределах $\pm 15\%$ длины любой одной выбранной последовательности оснований,

(c-2) последовательность оснований, которая по меньшей мере на 86% идентична любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-105, и имеет длину в пределах $\pm 14\%$ длины любой одной выбранной последовательности оснований,

(c-3) последовательность оснований, которая по меньшей мере на 87% идентична любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-105, и имеет длину в пределах $\pm 13\%$ длины любой одной выбранной

последовательности оснований,

(с-14) последовательность оснований, которая по меньшей мере на 98% идентична любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-105, и имеет длину в пределах $\pm 2\%$ длины любой одной выбранной последовательности оснований,

(с-15) последовательность оснований, которая по меньшей мере на 99% идентична любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-105, и имеет длину в пределах $\pm 1\%$ длины любой одной выбранной последовательности оснований, и

(с-16) последовательность оснований, которая по меньшей мере на 99,5% идентична любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-105, и имеет длину в пределах $\pm 0,5\%$ длины любой одной выбранной последовательности оснований,

[0093]

В одном варианте осуществления изобретения, олигомер второго звена содержит, или состоит из нее:

(а) любую одну последовательность оснований, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 106-210; или

(b) последовательность оснований, которая по меньшей мере на 85% идентична любой одной последовательностью оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 106-210, и имеет длину в пределах $\pm 15\%$ длины любой выбранной последовательности оснований.

[0094]

В данном случае, последовательность оснований (b) представляет собой мутантный тип последовательности оснований (a), и примеры такого мутантного типа также включают:

(b-1) последовательность оснований, которая по меньшей мере на 85% идентична любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 106-210, и имеет длину в пределах $\pm 15\%$ длины любой одной выбранной последовательности оснований,

(b-2) последовательность оснований, которая по меньшей мере на 86% идентична любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 106-210, и имеет длину в пределах $\pm 14\%$ длины любой одной выбранной последовательности оснований,

(b-3) последовательность оснований, которая по меньшей мере на 87% идентична любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 106-210, и имеет длину в пределах $\pm 13\%$ длины любой одной выбранной последовательности оснований,

(b-4) последовательность оснований, которая по меньшей мере на 88% идентична любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID

NO: 106-210, и имеет длину в пределах $\pm 2\%$ длины любой одной выбранной последовательности оснований,

(b-15) последовательность оснований, которая по меньшей мере на 99% идентична любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 106-210, и имеет длину в пределах $\pm 1\%$ длины любой одной выбранной последовательности оснований, и

(b-16) последовательность оснований, которая по меньшей мере на 99,5% идентична любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 106-210, и имеет длину в пределах $\pm 0,5\%$ длины любой одной выбранной последовательности оснований.

[0095]

В одном варианте осуществления изобретения, олигомер второго звена содержит, или состоит из нее, любую одну последовательность оснований, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 106-210.

[0096]

В одном варианте осуществления изобретения, олигомер второго звена содержит, или состоит из нее, любую одну последовательность оснований, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 114, 124, 151, 201, 203 и 205.

[0097]

В одном из вариантов осуществления изобретения, олигомер первого звена содержит, или состоит из нее, любую одну последовательность оснований, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 907-1602, олигомер второго звена содержит, или состоит из нее, любую одну последовательность оснований, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: NO: 106-210, и первый антисмысловый олигомер содержит олигомер первого звена и олигомер второго звена с 5'-концов в указанном порядке.

[0098]

В одном варианте осуществления изобретения, первый антисмысловый олигомер содержит олигомер первого звена и олигомер второго звена с 5'-концов в указанном порядке, и

олигомер первого звена содержит, или состоит из нее, последовательность оснований SEQ ID NO: 1201, а олигомер второго звена содержит, или состоит из нее, последовательность оснований SEQ ID NO: 151,

олигомер первого звена содержит, или состоит из нее, последовательность оснований SEQ ID NO: 1201, а олигомер второго звена содержит, или состоит из нее, последовательность оснований SEQ ID NO: 201,

олигомер первого звена содержит, или состоит из нее, последовательность оснований SEQ ID NO: 1201, а олигомер второго звена содержит, или состоит из нее, последовательность оснований SEQ ID NO: 203,

олигомер первого звена содержит, или состоит из нее, последовательность оснований SEQ ID NO: 1201, а олигомер второго звена содержит, или состоит из нее,

последовательность оснований SEQ ID NO: 205,

олигомер первого звена содержит, или состоит из нее, последовательность оснований SEQ ID NO: 1239, а олигомер второго звена содержит, или состоит из нее, последовательность оснований SEQ ID NO: 114,

олигомер первого звена содержит, или состоит из нее, последовательность оснований SEQ ID NO: 1224, а олигомер второго звена содержит, или состоит из нее, последовательность оснований SEQ ID NO: 124,

олигомер первого звена содержит, или состоит из нее, последовательность оснований SEQ ID NO: 1180, а олигомер второго звена содержит, или состоит из нее, последовательность оснований SEQ ID NO: 151,

олигомер первого звена содержит, или состоит из нее, последовательность оснований SEQ ID NO: 1190, а олигомер второго звена содержит, или состоит из нее, последовательность оснований SEQ ID NO: 151,

олигомер первого звена содержит, или состоит из нее, последовательность оснований SEQ ID NO: 1212, а олигомер второго звена содержит, или состоит из нее, последовательность оснований SEQ ID NO: 151, или

олигомер первого звена содержит, или состоит из нее, последовательность оснований SEQ ID NO: 1222, а олигомер второго звена содержит, или состоит из нее, последовательность оснований SEQ ID NO: 151.

[0099]

В нижеследующей Таблице 6 показаны примеры последовательности-мишени второго антисмыслового олигомера согласно изобретению и комплементарной ему последовательности (антисмысловой последовательности).

[Таблица 6-1]

Таблица 6

Длина	Сайт-мишень	Последовательность мишень	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность (5' - 3')	SEQ ID NO:
15	H55_(-18)-(-4)	ACATTTGGTCCTTTG	3507	CAAAGGACCAAATGT	4299
15	H55_(-17)-(-3)	CATTTGGTCCTTTGC	3508	GCAAAGGACCAAATG	4300
15	H55_(-16)-(-2)	ATTTGGTCCTTTGCA	3509	TGCAAAGGACCAAAT	4301
15	H55_(-15)-(-1)	TTTGGTCCTTTGCAG	3510	CTGCAAAGGACCAAA	4302
15	H55_(-14)-1	TTGGTCCTTTGCAGG	3511	CCTGCAAAGGACCAA	4303
15	H55_(-13)-2	TGGTCCTTTGCAGGG	3512	CCCTGCAAAGGACCA	4304
15	H55_(-12)-3	GGTCCTTTGCAGGGT	3513	ACCCTGCAAAGGACC	4305
15	H55_(-11)-4	GTCCTTTGCAGGGTG	3514	CACCCTGCAAAGGAC	4306
15	H55_(-10)-5	TCCTTTGCAGGGTGA	3515	TCACCCTGCAAAGGA	4307
15	H55_(-9)-6	CCTTGCAGGGTGAG	3516	CTCACCTGCAAAGG	4308
15	H55_(-8)-7	CTTTGCAGGGTGAGT	3517	ACTCACCTGCAAAG	4309
15	H55_(-7)-8	TTTGCAGGGTGAGTG	3518	CACTCACCTGCAAA	4310
15	H55_(-6)-9	TTGCAGGGTGAGTGA	3519	TCACTCACCTGCAA	4311
15	H55_(-5)-10	TGCAGGGTGAGTGAG	3520	CTCACTCACCTGCA	4312
15	H55_(-4)-11	GCAGGGTGAGTGAGC	3521	GCTCACTCACCTGC	4313
15	H55_(-3)-12	CAGGGTGAGTGAGCG	3522	CGCTCACTCACCTG	4314
15	H55_(-2)-	AGGGTGAGTGAGCGA	3523	TCGCTCACTCACCT	4315

[Таблица 6-2]

	13				
15	H55_{(-1)-14}	GGGTGAGTGAGCGAG	3524	CTCGCTCACTCACCC	4316
15	H55_1-15	GGTGAGTGAGCGAGA	3525	TCTCGCTCACTCACC	4317
15	H55_2-16	GTGAGTGAGCGAGAG	3526	CTCTCGCTCACTCAC	4318
15	H55_3-17	TGAGTGAGCGAGAGG	3527	CCTCTCGCTCACTCA	4319
15	H55_4-18	GAGTGAGCGAGAGGC	3528	GCCTCTCGCTCACTC	4320
15	H55_5-19	AGTGAGCGAGAGGCT	3529	AGCCTCTCGCTCACT	4321
15	H55_6-20	GTGAGCGAGAGGCTG	3530	CAGCCTCTCGCTCAC	4322
15	H55_7-21	TGAGCGAGAGGCTGC	3531	GCAGCCTCTCGCTCA	4323
15	H55_8-22	GAGCGAGAGGCTGCT	3532	AGCAGCCTCTCGCTC	4324
15	H55_9-23	AGCGAGAGGCTGCTT	3533	AAGCAGCCTCTCGCT	4325
15	H55_10-24	GCGAGAGGCTGCTTT	3534	AAAGCAGCCTCTCGC	4326
15	H55_11-25	CGAGAGGCTGCTTTG	3535	CAAAGCAGCCTCTCG	4327
15	H55_12-26	GAGAGGCTGCTTTGG	3536	CCAAAGCAGCCTCTC	4328
15	H55_13-27	AGAGGCTGCTTTGGA	3537	TCCAAAGCAGCCTCT	4329
15	H55_14-28	GAGGCTGCTTTGGAA	3538	TTCCAAAGCAGCCTC	4330
15	H55_15-29	AGGCTGCTTTGGAAG	3539	CTTCCAAAGCAGCCT	4331
15	H55_16-30	GGCTGCTTTGGAAGA	3540	TCTTCCAAAGCAGCC	4332
15	H55_17-31	GCTGCTTTGGAAGAA	3541	TTCTTCCAAAGCAGC	4333
15	H55_18-32	CTGCTTTGGAAGAAA	3542	TTTCTTCCAAAGCAG	4334
15	H55_19-33	TGCTTTGGAAGAAAC	3543	GTTTCTTCCAAAGCA	4335
15	H55_20-34	GCTTTGGAAGAAACT	3544	AGTTTCTTCCAAAGC	4336
15	H55_21-35	CTTTGGAAGAAACTC	3545	GAGTTTCTTCCAAAG	4337
15	H55_22-36	TTTGAAGAAACTCA	3546	TGAGTTTCTTCCAAA	4338
15	H55_23-37	TTGAAGAAACTCAT	3547	ATGAGTTTCTTCCAA	4339
15	H55_24-38	TGAAGAAACTCATA	3548	TATGAGTTTCTTCCA	4340
16	H55_{(-19)-(-4)}	AACATTTGGTCCTTTG	3549	CAAAGGACCAAATGTT	4341
16	H55_{(-18)-(-3)}	ACATTTGGTCCTTTGC	3550	GCAAAGGACCAAATGT	4342
16	H55_{(-17)-(-2)}	CATTTGGTCCTTTGCA	3551	TGCAAAGGACCAAATG	4343
16	H55_{(-16)-(-1)}	ATTTGGTCCTTTGCAG	3552	CTGCAAAGGACCAAAT	4344

[Таблица 6-3]

16	H55_(-15)-1	TTGGTCCTTTGCAGG	3553	CCTGCAAAGGACCAAA	4345
16	H55_(-14)-2	TTGGTCCTTTGCAGGG	3554	CCCTGCAAAGGACCAA	4346
16	H55_(-13)-3	TGGTCCTTTGCAGGGT	3555	ACCCTGCAAAGGACCA	4347
16	H55_(-12)-4	GGTCCTTTGCAGGGTG	3556	CACCCTGCAAAGGACC	4348
16	H55_(-11)-5	GTCCTTTGCAGGGTGA	3557	TCACCCTGCAAAGGAC	4349
16	H55_(-10)-6	TCCTTTGCAGGGTGAG	3558	CTCACCCTGCAAAGGA	4350
16	H55_(-9)-7	CCTTTGCAGGGTGAGT	3559	ACTCACCCTGCAAAGG	4351
16	H55_(-8)-8	CITTCAGGGTGAGTG	3560	CACTCACCCTGCAAAG	4352
16	H55_(-7)-9	TTTCAGGGTGAGTGA	3561	TCACTCACCCTGCAAA	4353
16	H55_(-6)-10	TTGCAGGGTGAGTGAG	3562	CTCACTCACCCTGCAA	4354
16	H55_(-5)-11	TGCAGGGTGAGTGAGC	3563	GCTCACTCACCCTGCA	4355
16	H55_(-4)-12	GCAGGGTGAGTGAGCG	3564	CGCTCACTCACCCTGC	4356
16	H55_(-3)-13	CAGGGTGAGTGAGCGA	3565	TCGCTCACTCACCCTG	4357
16	H55_(-2)-14	AGGGTGAGTGAGCGAG	3566	CTCGCTCACTCACCCT	4358
16	H55_(-1)-15	GGGTGAGTGAGCGAGA	3567	TCTCGCTCACTCACCC	4359
16	H55_1-16	GGTGAGTGAGCGAGAG	3568	CTCTCGCTCACTCACC	4360
16	H55_2-17	GTGAGTGAGCGAGAGG	3569	CCTCTCGCTCACTCAC	4361
16	H55_3-18	TGAGTGAGCGAGAGGC	3570	GCCTCTCGCTCACTCA	4362
16	H55_4-19	GAGTGAGCGAGAGGCT	3571	AGCCTCTCGCTCACTC	4363
16	H55_5-20	AGTGAGCGAGAGGCTG	3572	CAGCCTCTCGCTCACT	4364

[Таблица 6-4]

16	H55_6-21	GTGAGCGAGAGGCTGC	3573	GCAGCCTCTCGCTCAC	4365
16	H55_7-22	TGAGCGAGAGGCTGCT	3574	AGCAGCCTCTCGCTCA	4366
16	H55_8-23	GAGCGAGAGGCTGCTT	3575	AAGCAGCCTCTCGCTC	4367
16	H55_9-24	AGCGAGAGGCTGCTTT	3576	AAAGCAGCCTCTCGCT	4368
16	H55_10-25	GCGAGAGGCTGCTTTG	3577	CAAAGCAGCCTCTCGC	4369
16	H55_11-26	CGAGAGGCTGCTTTGG	3578	CCAAAGCAGCCTCTCG	4370
16	H55_12-27	GAGAGGCTGCTTTGGA	3579	TCCAAAGCAGCCTCTC	4371
16	H55_13-28	AGAGGCTGCTTTGGAA	3580	TTCCAAAGCAGCCTCT	4372
16	H55_14-29	GAGGCTGCTTTGGAAG	3581	CTTCCAAAGCAGCCTC	4373
16	H55_15-30	AGGCTGCTTTGGAAGA	3582	TCTTCCAAAGCAGCCT	4374
16	H55_16-31	GGCTGCTTTGGAAGAA	3583	TTCTTCCAAAGCAGCC	4375
16	H55_17-32	GCTGCTTTGGAAGAAA	3584	TTTCTTCCAAAGCAGC	4376
16	H55_18-33	CTGCTTTGGAAGAAAC	3585	GTTTCTTCCAAAGCAG	4377
16	H55_19-34	TGCTTTGGAAGAAACT	3586	AGTTCTTCCAAAGCA	4378
16	H55_20-35	GCTTTGGAAGAAACTC	3587	GAGTTCTTCCAAAGC	4379
16	H55_21-36	CTTTGGAAGAAACTCA	3588	TGAGTTTCTTCCAAAG	4380
16	H55_22-37	TTTGAAGAAACTCAT	3589	ATGAGTTTCTTCCAAA	4381
16	H55_23-38	TTGAAGAAACTCATA	3590	TATGAGTTTCTTCCAA	4382
16	H55_24-39	TGAAGAAACTCATAG	3591	CTATGAGTTTCTTCCA	4383
17	H55_(- 20)-(-4)	GAACATTTGGTCCTTTG	3592	CAAAGGACCAAATGTT	4384
17	H55_(- 19)-(-3)	AACATTTGGTCCTTTGC	3593	GCAAAGGACCAAATGTT	4385
17	H55_(- 18)-(-2)	ACATTTGGTCCTTTGCA	3594	TGCAAAGGACCAAATGT	4386
17	H55_(- 17)-(-1)	CATTTGGTCCTTTGCAG	3595	CTGCAAAGGACCAAATG	4387
17	H55_(- 16)-1	ATTTGGTCCTTTGCAGG	3596	CCTGCAAAGGACCAAAT	4388
17	H55_(- 15)-2	TTTGGTCCTTTGCAGGG	3597	CCCTGCAAAGGACCAAAA	4389
17	H55_(- 14)-3	TTGGTCCTTTGCAGGGT	3598	ACCCTGCAAAGGACCAA	4390
17	H55_(- 13)-4	TGGTCCTTTGCAGGGTG	3599	CACCCTGCAAAGGACCA	4391

[Таблица 6-5]

17	H55_(-12)-5	GGTCCTTTGCAGGGTGA	3600	TCACCCTGCAAAGGACC	4392
17	H55_(-11)-6	GTCTTTGCAGGGTGAG	3601	CTCACCCCTGCAAAGGAC	4393
17	H55_(-10)-7	TCCTTTGCAGGGTGAGT	3602	ACTCACCCCTGCAAAGGA	4394
17	H55_(-9)-8	CCTTTGCAGGGTGAGTG	3603	CACTCACCCCTGCAAAGG	4395
17	H55_(-8)-9	CTTTGCAGGGTGAGTGA	3604	TCACTCACCCCTGCAAAG	4396
17	H55_(-7)-10	TTTGCAGGGTGAGTGAG	3605	CTCACTCACCCCTGCAAA	4397
17	H55_(-6)-11	TTGCAGGGTGAGTGAGC	3606	GCTCACTCACCCCTGCAA	4398
17	H55_(-5)-12	TGCAGGGTGAGTGAGCG	3607	CGCTCACTCACCCCTGCA	4399
17	H55_(-4)-13	GCAGGGTGAGTGAGCGA	3608	TCGCTCACTCACCCCTGC	4400
17	H55_(-3)-14	CAGGGTGAGTGAGCGAG	3609	CTCGCTCACTCACCCCTG	4401
17	H55_(-2)-15	AGGGTGAGTGAGCGAGA	3610	TCTCGCTCACTCACCCCT	4402
17	H55_(-1)-16	GGGTGAGTGAGCGAGAG	3611	CTCTCGCTCACTCACCC	4403
17	H55_1-17	GGTGAGTGAGCGAGAGG	3612	CCTCTCGCTCACTCACC	4404
17	H55_2-18	GTGAGTGAGCGAGAGGC	3613	GCCTCTCGCTCACTCAC	4405
17	H55_3-19	TGAGTGAGCGAGAGGCT	3614	AGCCTCTCGCTCACTCA	4406
17	H55_4-20	GAGTGAGCGAGAGGCTG	3615	CAGCCTCTCGCTCACTC	4407
17	H55_5-21	AGTGAGCGAGAGGCTGC	3616	GCAGCCTCTCGCTCACT	4408
17	H55_6-22	GTGAGCGAGAGGCTGCT	3617	AGCAGCCTCTCGCTCAC	4409
17	H55_7-23	TGAGCGAGAGGCTGCTT	3618	AAGCAGCCTCTCGCTCA	4410
17	H55_8-24	GAGCGAGAGGCTGCTTT	3619	AAAGCAGCCTCTCGCTC	4411
17	H55_9-25	AGCGAGAGGCTGCTTTG	3620	CAAAGCAGCCTCTCGCT	4412
17	H55_10-26	GCGAGAGGCTGCTTTGG	3621	CCAAAGCAGCCTCTCGC	4413
17	H55_11-27	CGAGAGGCTGCTTTGGA	3622	TCAAAGCAGCCTCTCG	4414

[Таблица 6-6]

17	H55_12-28	GAGAGGCTGCTTTGGAA	3623	TTCCAAAGCAGCCTCTC	4415
17	H55_13-29	AGAGGCTGCTTTGGAAG	3624	CTTCCAAAGCAGCCTCT	4416
17	H55_14-30	GAGGCTGCTTTGGAAGA	3625	TCTTCCAAAGCAGCCTC	4417
17	H55_15-31	AGGCTGCTTTGGAAGAA	3626	TTCTTCCAAAGCAGCCT	4418
17	H55_16-32	GGCTGCTTTGGAAGAAA	3627	TTTCTTCCAAAGCAGCC	4419
17	H55_17-33	GCTGCTTTGGAAGAAAC	3628	GTTTCTTCCAAAGCAGC	4420
17	H55_18-34	CTGCTTTGGAAGAAACT	3629	AGTTTCTTCCAAAGCAG	4421
17	H55_19-35	TGCTTTGGAAGAAACTC	3630	GAGTTTCTTCCAAAGCA	4422
17	H55_20-36	GCCTTTGGAAGAAACTCA	3631	TGAGTTTCTTCCAAAGC	4423
17	H55_21-37	CTTTGGAAGAAACTCAT	3632	ATGAGTTTCTTCCAAAG	4424
17	H55_22-38	TTTGAAGAAACTCATA	3633	TATGAGTTTCTTCCAAA	4425
17	H55_23-39	TTGGAAGAAACTCATAG	3634	CTATGAGTTTCTTCCAA	4426
17	H55_24-40	TGGAAGAAACTCATAGA	3635	TCTATGAGTTTCTTCCA	4427
18	H55_(- 21)-(-4)	TGAACATTTGGTCCTTTG	3636	CAAAGGACCAAATGTTCA	4428
18	H55_(- 20)-(-3)	GAACATTTGGTCCTTTGC	3637	GCAAAGGACCAAATGTTTC	4429
18	H55_(- 19)-(-2)	AACATTTGGTCCTTTGCA	3638	TGCAAAGGACCAAATGTT	4430
18	H55_(- 18)-(-1)	ACATTTGGTCCTTTGCAG	3639	CTGCAAAGGACCAAATGT	4431
18	H55_(- 17)-1	CATTTGGTCCTTTGCAGG	3640	CCTGCAAAGGACCAAATG	4432
18	H55_(- 16)-2	ATTTGGTCCTTTGCAGGG	3641	CCCTGCAAAGGACCAAAT	4433
18	H55_(- 15)-3	TTTGGTCCTTTGCAGGGT	3642	ACCCTGCAAAGGACCAAAA	4434
18	H55_(- 14)-4	TTGGTCCTTTGCAGGGTG	3643	CACCCTGCAAAGGACCAA	4435
18	H55_(- 13)-5	TGGTCCTTTGCAGGGTGA	3644	TCACCCTGCAAAGGACCA	4436
18	H55_(- 12)-6	GGTCCTTTGCAGGGTGAG	3645	CTCACCTGCAAAGGACC	4437
18	H55_(- 11)-7	GTCCTTTGCAGGGTGAGT	3646	ACTCACCTGCAAAGGAC	4438

[Таблица 6-7]

18	H55_(-10)-8	TCCTTGCAGGGTGAGTG	3647	CACCTACCCTGCAAAGGA	4439
18	H55_(-9)-9	CCTTGCAGGGTGAGTGA	3648	TCACTACCCTGCAAAGG	4440
18	H55_(-8)-10	CTTGCAGGGTGAGTGAG	3649	CTCACTACCCTGCAAAG	4441
18	H55_(-7)-11	TTTGCAGGGTGAGTGAGC	3650	GCTCACTACCCTGCAAA	4442
18	H55_(-6)-12	TTGCAGGGTGAGTGAGCG	3651	CGCTCACTACCCTGCAA	4443
18	H55_(-5)-13	TGCAGGGTGAGTGAGCGA	3652	TCGCTCACTACCCTGCA	4444
18	H55_(-4)-14	GCAGGGTGAGTGAGCGAG	3653	CTCGCTCACTACCCTGC	4445
18	H55_(-3)-15	CAGGGTGAGTGAGCGAGA	3654	TCTCGCTCACTACCCTG	4446
18	H55_(-2)-16	AGGGTGAGTGAGCGAGAG	3655	CTCTCGCTCACTACCCT	4447
18	H55_(-1)-17	GGGTGAGTGAGCGAGAGG	3656	CCTCTCGCTCACTACCC	4448
18	H55_1-18	GGTGAGTGAGCGAGAGGC	3657	GCCTCTCGCTCACTACC	4449
18	H55_2-19	GTGAGTGAGCGAGAGGCT	3658	AGCCTCTCGCTCACTAC	4450
18	H55_3-20	TGAGTGAGCGAGAGGCTG	3659	CAGCCTCTCGCTCACTCA	4451
18	H55_4-21	GAGTGAGCGAGAGGCTGC	3660	GCAGCCTCTCGCTCACTC	4452
18	H55_5-22	AGTGAGCGAGAGGCTGCT	3661	AGCAGCCTCTCGCTCACT	4453
18	H55_6-23	GTGAGCGAGAGGCTGCTT	3662	AAGCAGCCTCTCGCTCAC	4454
18	H55_7-24	TGAGCGAGAGGCTGCTTT	3663	AAAGCAGCCTCTCGCTCA	4455
18	H55_8-25	GAGCGAGAGGCTGCTTTG	3664	CAAAGCAGCCTCTCGCTC	4456
18	H55_9-26	AGCGAGAGGCTGCTTTGG	3665	CCAAAGCAGCCTCTCGCT	4457
18	H55_10-27	GCGAGAGGCTGCTTTGGA	3666	TCCAAAGCAGCCTCTCGC	4458
18	H55_11-28	CGAGAGGCTGCTTTGGAA	3667	TTCCAAAGCAGCCTCTCG	4459
18	H55_12-29	GAGAGGCTGCTTTGGAAG	3668	CTTCCAAAGCAGCCTCTC	4460
18	H55_13-30	AGAGGCTGCTTTGGAAGA	3669	TCTTCCAAAGCAGCCTCT	4461
18	H55_14-31	GAGGCTGCTTTGGAAGAA	3670	TTCTTCCAAAGCAGCCTC	4462
18	H55_15-32	AGGCTGCTTTGGAAGAAA	3671	TTTCTTCCAAAGCAGCCT	4463

[Таблица 6-8]

18	H55_16-33	GGCTGCTTTGGAAGAAAC	3672	GTTTCTTCCAAAGCAGCC	4464
18	H55_17-34	GCTGCTTTGGAAGAAACT	3673	AGTTTCTTCCAAAGCAGC	4465
18	H55_18-35	CTGCTTTGGAAGAAACTC	3674	GAGTTTCTTCCAAAGCAG	4466
18	H55_19-36	TGCTTTGGAAGAAACTCA	3675	TGAGTTTCTTCCAAAGCA	4467
18	H55_20-37	GCTTTGGAAGAAACTCAT	3676	ATGAGTTTCTTCCAAAGC	4468
18	H55_21-38	CTTTGGAAGAAACTCATA	3677	TATGAGTTTCTTCCAAAG	4469
18	H55_22-39	TTTGGAAGAAACTCATAG	3678	CTATGAGTTTCTTCCAAA	4470
18	H55_23-40	TTGGAAGAAACTCATAGA	3679	TCTATGAGTTTCTTCCAA	4471
18	H55_24-41	TGGAAGAAACTCATAGAT	3680	ATCTATGAGTTTCTTCCA	4472
19	H55_(- 22)-(-4)	CTGAACATTTGGTCCTTTG	3681	CAAAGGACCAAATGTTGAG	4473
19	H55_(- 21)-(-3)	TGAACATTTGGTCCTTTGC	3682	GCAAAGGACCAAATGTTCA	4474
19	H55_(- 20)-(-2)	GAACATTTGGTCCTTTGCA	3683	TGCAAAGGACCAAATGTTTC	4475
19	H55_(- 19)-(-1)	AACATTTGGTCCTTTGCAG	3684	CTGCAAAGGACCAAATGTT	4476
19	H55_(- 18)-1	ACATTTGGTCCTTTGCAGG	3685	CCTGCAAAGGACCAAATGT	4477
19	H55_(- 17)-2	CATTTGGTCCTTTGCAGGG	3686	CCCTGCAAAGGACCAAATG	4478
19	H55_(- 16)-3	ATTTGGTCCTTTGCAGGGT	3687	ACCCTGCAAAGGACCAAAT	4479
19	H55_(- 15)-4	TTTGGTCCTTTGCAGGGTG	3688	CACCCTGCAAAGGACCAAAA	4480
19	H55_(- 14)-5	TTGGTCCTTTGCAGGGTGA	3689	TCACCCTGCAAAGGACCAA	4481
19	H55_(- 13)-6	TGGTCCTTTGCAGGGTGAG	3690	CTCACCCCTGCAAAGGACCA	4482
19	H55_(- 12)-7	GGTCCTTTGCAGGGTGAGT	3691	ACTCACCCCTGCAAAGGACC	4483
19	H55_(- 11)-8	GTCCTTTGCAGGGTGAGTG	3692	CACCTCACCCCTGCAAAGGAC	4484
19	H55_(- 10)-9	TCCTTTGCAGGGTGAGTGA	3693	TCACCTCACCCCTGCAAAGGA	4485

[Таблица 6-9]

19	H55_(-9)- 10	CCTTGCAGGGTGAGTGAG	3694	CTCACTCACCCCTGCAAAGG	4486
19	H55_(-8)- 11	CTTGCAGGGTGAGTGAGC	3695	GCTCACTCACCCCTGCAAAG	4487
19	H55_(-7)- 12	TTTGCAGGGTGAGTGAGCG	3696	CGCTCACTCACCCCTGCAAA	4488
19	H55_(-6)- 13	TTGCAGGGTGAGTGAGCGA	3697	TCGCTCACTCACCCCTGCAA	4489
19	H55_(-5)- 14	TGCAGGGTGAGTGAGCGAG	3698	CTCGCTCACTCACCCCTGCA	4490
19	H55_(-4)- 15	GCAGGGTGAGTGAGCGAGA	3699	TCTCGCTCACTCACCCCTGC	4491
19	H55_(-3)- 16	CAGGGTGAGTGAGCGAGAG	3700	CTCTCGCTCACTCACCCCTG	4492
19	H55_(-2)- 17	AGGGTGAGTGAGCGAGAGG	3701	CCTCTCGCTCACTCACCCCT	4493
19	H55_(-1)- 18	GGGTGAGTGAGCGAGAGGC	3702	GCCTCTCGCTCACTCACCC	4494
19	H55_1-19	GGTGAGTGAGCGAGAGGCT	3703	AGCCTCTCGCTCACTCACCC	4495
19	H55_2-20	GTGAGTGAGCGAGAGGCTG	3704	CAGCCTCTCGCTCACTCAC	4496
19	H55_3-21	TGAGTGAGCGAGAGGCTGC	3705	GCAGCCTCTCGCTCACTCA	4497
19	H55_4-22	GAGTGAGCGAGAGGCTGCT	3706	AGCAGCCTCTCGCTCACTC	4498
19	H55_5-23	AGTGAGCGAGAGGCTGCTT	3707	AAGCAGCCTCTCGCTCACT	4499
19	H55_6-24	GTGAGCGAGAGGCTGCTTT	3708	AAAGCAGCCTCTCGCTCAC	4500
19	H55_7-25	TGAGCGAGAGGCTGCTTTG	3709	CAAAGCAGCCTCTCGCTCA	4501
19	H55_8-26	GAGCGAGAGGCTGCTTTGG	3710	CCAAAGCAGCCTCTCGCTC	4502
19	H55_9-27	AGCGAGAGGCTGCTTTGGA	3711	TCCAAGCAGCCTCTCGCT	4503
19	H55_10-28	GCGAGAGGCTGCTTTGGAA	3712	TTCCAAGCAGCCTCTCGC	4504
19	H55_11-29	CGAGAGGCTGCTTTGGAAG	3713	CTTCCAAGCAGCCTCTCG	4505
19	H55_12-30	GAGAGGCTGCTTTGGAAGA	3714	TCTTCCAAGCAGCCTCTC	4506
19	H55_13-31	AGAGGCTGCTTTGGAAGAA	3715	TTCTTCCAAGCAGCCTCT	4507
19	H55_14-32	GAGGCTGCTTTGGAAGAAA	3716	TTTCTTCCAAGCAGCCTC	4508
19	H55_15-33	AGGCTGCTTTGGAAGAAAC	3717	GTTTCTTCCAAGCAGCCT	4509
19	H55_16-34	GGCTGCTTTGGAAGAAACT	3718	AGTTTCTTCCAAGCAGCC	4510
19	H55_17-35	GCTGCTTTGGAAGAAACTC	3719	GAGTTTCTTCCAAGCAGC	4511

[Таблица 6-10]

19	H55_18-36	CTGCTTTGGAAGAACTCA	3720	TGAGTTTCTTCCAAAGCAG	4512
19	H55_19-37	TGCTTTGGAAGAACTCAT	3721	ATGAGTTTCTTCCAAAGCA	4513
19	H55_20-38	GCTTTGGAAGAACTCATA	3722	TATGAGTTTCTTCCAAAGC	4514
19	H55_21-39	CTTGGAAGAACTCATAG	3723	CTATGAGTTTCTTCCAAAG	4515
19	H55_22-40	TTTGAAGAACTCATAGA	3724	TCTATGAGTTTCTTCCAAA	4516
19	H55_23-41	TTGAAGAACTCATAGAT	3725	ATCTATGAGTTTCTTCCAA	4517
19	H55_24-42	TGGAAGAACTCATAGATT	3726	AATCTATGAGTTTCTTCCA	4518
20	H55_(- 23)-(-4)	TCTGAACATTTGGTCCTTTG	3727	CAAAGGACCAAATGTTTCA	4519
20	H55_(- 22)-(-3)	CTGAACATTTGGTCCTTTGC	3728	GCAAAGGACCAAATGTTTCA	4520
20	H55_(- 21)-(-2)	TGAACATTTGGTCCTTTGCA	3729	TGCAAAGGACCAAATGTTCA	4521
20	H55_(- 20)-(-1)	GAACATTTGGTCCTTTGCAG	3730	CTGCAAAGGACCAAATGTTT	4522
20	H55_(- 19)-1	AACATTTGGTCCTTTGCAGG	3731	CCTGCAAAGGACCAAATGTT	4523
20	H55_(- 18)-2	ACATTTGGTCCTTTGCAGGG	3732	CCCTGCAAAGGACCAAATGT	4524
20	H55_(- 17)-3	CATTTGGTCCTTTGCAGGGT	3733	ACCCTGCAAAGGACCAAATG	4525
20	H55_(- 16)-4	ATTTGGTCCTTTGCAGGGTG	3734	CACCCTGCAAAGGACCAAAT	4526
20	H55_(- 15)-5	TTTGGTCCTTTGCAGGGTGA	3735	TCACCCTGCAAAGGACCAAA	4527
20	H55_(- 14)-6	TTGGTCCTTTGCAGGGTGAG	3736	CTCACCCTGCAAAGGACCAA	4528
20	H55_(- 13)-7	TGGTCCTTTGCAGGGTGAGT	3737	ACTCACCCTGCAAAGGACCA	4529
20	H55_(- 12)-8	GGTCCTTTGCAGGGTGAGTG	3738	CACTCACCCTGCAAAGGACC	4530
20	H55_(- 11)-9	GTCCTTTGCAGGGTGAGTGA	3739	TCACTCACCCTGCAAAGGAC	4531
20	H55_(- 10)-10	TCCTTTGCAGGGTGAGTGAG	3740	CTCACTCACCCTGCAAAGGA	4532

[Таблица 6-11]

20	H55_(-9)- 11	CCTTGCAGGGTGAGTGAGC	3741	GCTCACTCACCTGCAAAGG	4533
20	H55_(-8)- 12	CTTGCAGGGTGAGTGAGCG	3742	CGCTCACTCACCTGCAAAG	4534
20	H55_(-7)- 13	TTTGCAGGGTGAGTGAGCGA	3743	TCGCTCACTCACCTGCAAAA	4535
20	H55_(-6)- 14	TTGCAGGGTGAGTGAGCGAG	3744	CTCGCTCACTCACCTGCAA	4536
20	H55_(-5)- 15	TGCAGGGTGAGTGAGCGAGA	3745	TCTCGCTCACTCACCTGCA	4537
20	H55_(-4)- 16	GCAGGGTGAGTGAGCGAGAG	3746	CTCTCGCTCACTCACCTGCG	4538
20	H55_(-3)- 17	CAGGGTGAGTGAGCGAGAGG	3747	CCTCTCGCTCACTCACCTG	4539
20	H55_(-2)- 18	AGGGTGAGTGAGCGAGAGGC	3748	GCCTCTCGCTCACTCACCT	4540
20	H55_(-1)- 19	GGGTGAGTGAGCGAGAGGCT	3749	AGCCTCTCGCTCACTCACCC	4541
20	H55_1-20	GGTGAGTGAGCGAGAGGCTG	3750	CAGCCTCTCGCTCACTCACC	4542
20	H55_2-21	GTGAGTGAGCGAGAGGCTGC	3751	GCAGCCTCTCGCTCACTCAC	4543
20	H55_3-22	TGAGTGAGCGAGAGGCTGCT	3752	AGCAGCCTCTCGCTCACTCA	4544
20	H55_4-23	GAGTGAGCGAGAGGCTGCTT	3753	AAGCAGCCTCTCGCTCACTC	4545
20	H55_5-24	AGTGAGCGAGAGGCTGCTTT	3754	AAAGCAGCCTCTCGCTCACT	4546
20	H55_6-25	GTGAGCGAGAGGCTGCTTTG	3755	CAAAGCAGCCTCTCGCTCAC	4547
20	H55_7-26	TGAGCGAGAGGCTGCTTTGG	3756	CCAAAGCAGCCTCTCGCTCA	4548
20	H55_8-27	GAGCGAGAGGCTGCTTTGGA	3757	TCCAAAGCAGCCTCTCGCTC	4549
20	H55_9-28	AGCGAGAGGCTGCTTTGGAA	3758	TTCCAAAGCAGCCTCTCGCT	4550
20	H55_10-29	GCGAGAGGCTGCTTTGGAAG	3759	CTTCCAAAGCAGCCTCTCGC	4551
20	H55_11-30	CGAGAGGCTGCTTTGGAAGA	3760	TCTTCCAAAGCAGCCTCTCG	4552
20	H55_12-31	GAGAGGCTGCTTTGGAAGAA	3761	TTCTTCCAAAGCAGCCTCTC	4553
20	H55_13-32	AGAGGCTGCTTTGGAAGAAA	3762	TTTCTTCCAAAGCAGCCTCT	4554
20	H55_14-33	GAGGCTGCTTTGGAAGAAAC	3763	GTTTCTTCCAAAGCAGCCTC	4555
20	H55_15-34	AGGCTGCTTTGGAAGAAACT	3764	AGTTTCTTCCAAAGCAGCCT	4556
20	H55_16-35	GGCTGCTTTGGAAGAAACTC	3765	GAGTTTCTTCCAAAGCAGCC	4557
20	H55_17-36	GCTGCTTTGGAAGAAACTCA	3766	TGAGTTTCTTCCAAAGCAGC	4558

[Таблица 6-12]

20	H55_18-37	CTGCTTTGGAAGAAACTCAT	3767	ATGAGTTTCTTCCAAAGCAG	4559
20	H55_19-38	TGCTTTGGAAGAAACTCATA	3768	TATGAGTTTCTTCCAAAGCA	4560
20	H55_20-39	GCTTTGGAAGAAACTCATAG	3769	CTATGAGTTTCTTCCAAAGC	4561
20	H55_21-40	CTTTGGAAGAAACTCATAGA	3770	TCTATGAGTTTCTTCCAAAG	4562
20	H55_22-41	TTTGAAGAAACTCATAGAT	3771	ATCTATGAGTTTCTTCCAAA	4563
20	H55_23-42	TTGAAGAAACTCATAGATT	3772	AATCTATGAGTTTCTTCCAA	4564
20	H55_24-43	TGGAAGAAACTCATAGATTA	3773	TAATCTATGAGTTTCTTCCA	4565
21	H55_(- 24)-(-4)	ATCTGAACATTTGGTCCTTTG	3774	CAAAGGACCAAATGTTTCAGAT	4566
21	H55_(- 23)-(-3)	TCTGAACATTTGGTCCTTTGC	3775	GCAAAGGACCAAATGTTTCAGA	4567
21	H55_(- 22)-(-2)	CTGAACATTTGGTCCTTTGCA	3776	TGCAAAGGACCAAATGTTTCAG	4568
21	H55_(- 21)-(-1)	TGAACATTTGGTCCTTTGCAG	3777	CTGCAAAGGACCAAATGTTCA	4569
21	H55_(- 20)-1	GAACATTTGGTCCTTTGCAGG	3778	CCTGCAAAGGACCAAATGTTTC	4570
21	H55_(- 19)-2	AACATTTGGTCCTTTGCAGGG	3779	CCCTGCAAAGGACCAAATGTT	4571
21	H55_(- 18)-3	ACATTTGGTCCTTTGCAGGGT	3780	ACCCTGCAAAGGACCAAATGT	4572
21	H55_(- 17)-4	CATTTGGTCCTTTGCAGGGTG	3781	CACCCTGCAAAGGACCAAATG	4573
21	H55_(- 16)-5	ATTTGGTCCTTTGCAGGGTGA	3782	TCACCCTGCAAAGGACCAAAT	4574
21	H55_(- 15)-6	TTTGGTCCTTTGCAGGGTGAG	3783	CTCACCTGCAAAGGACCAAAA	4575
21	H55_(- 14)-7	TTGGTCCTTTGCAGGGTGACT	3784	ACTCACCTGCAAAGGACCAA	4576
21	H55_(- 13)-8	TGTCCTTTGCAGGGTGAGTG	3785	CACTCACCTGCAAAGGACCA	4577
21	H55_(- 12)-9	GGTCCTTTGCAGGGTGAGTGA	3786	TCACCTCACCTGCAAAGGACC	4578
21	H55_(- 11)-10	GTCCTTTGCAGGGTGAGTGAG	3787	CTCACTCACCTGCAAAGGAC	4579

[Таблица 6-13]

21	H55_(-10)-11	TCCTTGCAGGGTGAGTGAGC	3788	GCTCACTCACCTGCAAAGGA	4580
21	H55_(-9)-12	CCTTGCAGGGTGAGTGAGCG	3789	CGCTCACTCACCTGCAAAGG	4581
21	H55_(-8)-13	CTTGCAGGGTGAGTGAGCGA	3790	TCGCTCACTCACCTGCAAAG	4582
21	H55_(-7)-14	TTTGCAGGGTGAGTGAGCGAG	3791	CTCGCTCACTCACCTGCAAA	4583
21	H55_(-6)-15	TTGCAGGGTGAGTGAGCGAGA	3792	TCTCGCTCACTCACCTGCAA	4584
21	H55_(-5)-16	TGCAGGGTGAGTGAGCGAGAG	3793	CTCTCGCTCACTCACCTGCA	4585
21	H55_(-4)-17	GCAGGGTGAGTGAGCGAGAGG	3794	CCTCTCGCTCACTCACCTGC	4586
21	H55_(-3)-18	CAGGGTGAGTGAGCGAGAGGC	3795	GCCTCTCGCTCACTCACCTG	4587
21	H55_(-2)-19	AGGGTGAGTGAGCGAGAGGCT	3796	AGCCTCTCGCTCACTCACCT	4588
21	H55_(-1)-20	GGGTGAGTGAGCGAGAGGCTG	3797	CAGCCTCTCGCTCACTACCC	4589
21	H55_1-21	GGTGAGTGAGCGAGAGGCTGC	3798	GCAGCCTCTCGCTCACTACC	4590
21	H55_2-22	GTGAGTGAGCGAGAGGCTGCT	3799	AGCAGCCTCTCGCTCACTAC	4591
21	H55_3-23	TGACTGAGCGAGAGGCTGCTT	3800	AAGCAGCCTCTCGCTCACTCA	4592
21	H55_4-24	GAGTGAGCGAGAGGCTGCTTT	3801	AAAGCAGCCTCTCGCTCACTC	4593
21	H55_5-25	AGTGAGCGAGAGGCTGCTTTG	3802	CAAAGCAGCCTCTCGCTCACT	4594
21	H55_6-26	GTGAGCGAGAGGCTGCTTTGG	3803	CCAAAGCAGCCTCTCGCTCAC	4595
21	H55_7-27	TGAGCGAGAGGCTGCTTTGGA	3804	TCCAAAGCAGCCTCTCGCTCA	4596
21	H55_8-28	GAGCGAGAGGCTGCTTTGGA	3805	TTCCAAAGCAGCCTCTCGCTC	4597
21	H55_9-29	AGCGAGAGGCTGCTTTGGAAG	3806	CTTCCAAAGCAGCCTCTCGCT	4598
21	H55_10-30	GCGAGAGGCTGCTTTGGAAGA	3807	TCTTCCAAAGCAGCCTCTCGC	4599
21	H55_11-31	CGAGAGGCTGCTTTGGAAGAA	3808	TTCTTCCAAAGCAGCCTCTCG	4600
21	H55_12-32	GAGAGGCTGCTTTGGAAGAAA	3809	TTTCTTCCAAAGCAGCCTCTC	4601
21	H55_13-33	AGAGGCTGCTTTGGAAGAAAC	3810	GTTTCTTCCAAAGCAGCCTCT	4602
21	H55_14-34	GAGGCTGCTTTGGAAGAAACT	3811	AGTTTCTTCCAAAGCAGCCTC	4603
21	H55_15-35	AGGCTGCTTTGGAAGAAACTC	3812	GAGTTTCTTCCAAAGCAGCCT	4604

[Таблица 6-14]

21	H55_16-36	GGCTGCTTTGGAAGAACTCA	3813	TGAGTTTCTTCCAAAGCAGCC	4605
21	H55_17-37	GCTGCTTTGGAAGAACTCAT	3814	ATGAGTTTCTTCCAAAGCAGC	4606
21	H55_18-38	CTGCTTTGGAAGAACTCATA	3815	TATGAGTTTCTTCCAAAGCAG	4607
21	H55_19-39	TGCTTTGGAAGAACTCATAG	3816	CTATGAGTTTCTTCCAAAGCA	4608
21	H55_20-40	GCTTTGGAAGAACTCATAGA	3817	TCTATGAGTTTCTTCCAAAGC	4609
21	H55_21-41	CTTTGGAAGAACTCATAGAT	3818	ATCTATGAGTTTCTTCCAAAG	4610
21	H55_22-42	TTTGAAGAACTCATAGATT	3819	AATCTATGAGTTTCTTCCAAA	4611
21	H55_23-43	TTGAAGAACTCATAGATTA	3820	TAATCTATGAGTTTCTTCCAA	4612
21	H55_24-44	TGGAAGAACTCATAGATTAC	3821	GTAATCTATGAGTTTCTTCCA	4613
22	H55_(- 25)-(-4)	CATCTGAACATTTGGTCCTTT G	3822	CAAAGGACCAAATGTTTCAGAT G	4614
22	H55_(- 24)-(-3)	ATCTGAACATTTGGTCCTTTG C	3823	GCAAAGGACCAAATGTTTCAGA T	4615
22	H55_(- 23)-(-2)	TCTGAACATTTGGTCCTTTGC A	3824	TGCAAAGGACCAAATGTTTCAG A	4616
22	H55_(- 22)-(-1)	CTGAACATTTGGTCCTTTGCA G	3825	CTGCAAAGGACCAAATGTTCA G	4617
22	H55_(- 21)-1	TGAACATTTGGTCCTTTGCAG G	3826	CCTGCAAAGGACCAAATGTTTC A	4618
22	H55_(- 20)-2	GAACATTTGGTCCTTTGCAGG G	3827	CCCTGCAAAGGACCAAATGTT C	4619
22	H55_(- 19)-3	AACATTTGGTCCTTTGCAGGG T	3828	ACCCTGCAAAGGACCAAATGT T	4620
22	H55_(- 18)-4	ACATTTGGTCCTTTGCAGGGT G	3829	CACCCTGCAAAGGACCAAATG T	4621
22	H55_(- 17)-5	CATTTGGTCCTTTGCAGGGTG A	3830	TCACCCTGCAAAGGACCAAAT G	4622
22	H55_(- 16)-6	ATTTGGTCCTTTGCAGGGTGA G	3831	CTCACCCTGCAAAGGACCAAA T	4623
22	H55_(- 15)-7	TTTGGTCCTTTGCAGGGTGAG T	3832	ACTCACCCTGCAAAGGACCAA A	4624
22	H55_(- 14)-8	TTGGTCCTTTGCAGGGTGAGT G	3833	CACTCACCCTGCAAAGGACCA A	4625
22	H55_(- 13)-9	TGGTCCTTTGCAGGGTGAGTG A	3834	TCACTCACCCTGCAAAGGACC A	4626

[Таблица 6-15]

22	H55_(-12)-10	GGTCCTTTGCAGGGTGAGTGA G	3835	CTCACTCACCCCTGCAAAGGAC C	4627
22	H55_(-11)-11	GTCCTTTGCAGGGTGAGTGAG C	3836	GCTCACTCACCCCTGCAAAGGA C	4628
22	H55_(-10)-12	TCCTTTGCAGGGTGAGTGAGC G	3837	CGCTCACTCACCCCTGCAAAGG A	4629
22	H55_(-9)-13	CCTTTGCAGGGTGAGTGAGCG A	3838	TCGCTCACTCACCCCTGCAAAG G	4630
22	H55_(-8)-14	CTTTGCAGGGTGAGTGAGCGA G	3839	CTCGCTCACTCACCCCTGCAAAA G	4631
22	H55_(-7)-15	TTTGCAGGGTGAGTGAGCGAG A	3840	TCTCGCTCACTCACCCCTGCAA A	4632
22	H55_(-6)-16	TTGCAGGGTGAGTGAGCGAGA G	3841	CTCTCGCTCACTCACCCCTGCA A	4633
22	H55_(-5)-17	TGCAGGGTGAGTGAGCGAGAG G	3842	CCTCTCGCTCACTCACCCCTGC A	4634
22	H55_(-4)-18	GCAGGGTGAGTGAGCGAGAGG C	3843	GCCTCTCGCTCACTCACCCCTG C	4635
22	H55_(-3)-19	CAGGGTGAGTGAGCGAGAGGC T	3844	AGCCTCTCGCTCACTCACCCCT G	4636
22	H55_(-2)-20	AGGGTGAGTGAGCGAGAGGCT G	3845	CAGCCTCTCGCTCACTCACCC T	4637
22	H55_(-1)-21	GGGTGAGTGAGCGAGAGGCTG C	3846	GCAGCCTCTCGCTCACTCACCC C	4638
22	H55_1-22	GGTGAGTGAGCGAGAGGCTGC T	3847	AGCAGCCTCTCGCTCACTCAC C	4639
22	H55_2-23	GTGAGTGAGCGAGAGGCTGCT T	3848	AAGCAGCCTCTCGCTCACTCA C	4640
22	H55_3-24	TGAGTGAGCGAGAGGCTGCTT T	3849	AAAGCAGCCTCTCGCTCACTC A	4641
22	H55_4-25	GAGTGAGCGAGAGGCTGCTTT G	3850	CAAAGCAGCCTCTCGCTCACT C	4642
22	H55_5-26	AGTGAGCGAGAGGCTGCTTTG G	3851	CCAAAGCAGCCTCTCGCTCAC T	4643
22	H55_6-27	GTGAGCGAGAGGCTGCTTTGG A	3852	TCCAAAGCAGCCTCTCGCTCA C	4644

[Таблица 6-16]

22	H55_7-28	TGAGCGAGAGGCTGCTTTGGA A	3853	TTCCAAAGCAGCCTCTCGCTC A	4645
22	H55_8-29	GAGCGAGAGGCTGCTTTGGAA G	3854	CTTCCAAAGCAGCCTCTCGCT C	4646
22	H55_9-30	AGCGAGAGGCTGCTTTGGAAG A	3855	TCTTCCAAAGCAGCCTCTCGC T	4647
22	H55_10-31	GCGAGAGGCTGCTTTGGAAGA A	3856	TTCTTCCAAAGCAGCCTCTCG C	4648
22	H55_11-32	CGAGAGGCTGCTTTGGAAGAA A	3857	TTTCTTCCAAAGCAGCCTCTC G	4649
22	H55_12-33	GAGAGGCTGCTTTGGAAGAAA C	3858	GTTTCTTCCAAAGCAGCCTCT C	4650
22	H55_13-34	AGAGGCTGCTTTGGAAGAAAC T	3859	AGTTTCTTCCAAAGCAGCCTC T	4651
22	H55_14-35	GAGGCTGCTTTGGAAGAAACT C	3860	GAGTTTCTTCCAAAGCAGCCT C	4652
22	H55_15-36	AGGCTGCTTTGGAAGAAACTC A	3861	TGAGTTTCTTCCAAAGCAGCC T	4653
22	H55_16-37	GGCTGCTTTGGAAGAAACTCA T	3862	ATGAGTTTCTTCCAAAGCAGC C	4654
22	H55_17-38	GCTGCTTTGGAAGAAACTCAT A	3863	TATGAGTTTCTTCCAAAGCAG C	4655
22	H55_18-39	CTGCTTTGGAAGAAACTCATA G	3864	CTATGAGTTTCTTCCAAAGCA G	4656
22	H55_19-40	TGCTTTGGAAGAAACTCATAG A	3865	TCTATGAGTTTCTTCCAAAGC A	4657
22	H55_20-41	GCTTTGGAAGAAACTCATAGA T	3866	ATCTATGAGTTTCTTCCAAAG C	4658
22	H55_21-42	CTTTGGAAGAAACTCATAGAT T	3867	AATCTATGAGTTTCTTCCAAA G	4659
22	H55_22-43	TTTGAAGAAACTCATAGATT A	3868	TAATCTATGAGTTTCTTCCAA A	4660
22	H55_23-44	TTGGAAGAAACTCATAGATTA C	3869	GTAATCTATGAGTTTCTTCCA A	4661
22	H55_24-45	TGGAAGAAACTCATAGATTAC T	3870	AGTAATCTATGAGTTTCTTCC A	4662

[Таблица 6-17]

23	H55_(- 26)-(-4)	GCATCTGAACATTGGTCCTT TG	3871	CAAAGGACCAAATGTTTCAGAT GC	4663
23	H55_(- 25)-(-3)	CATCTGAACATTGGTCCTTT GC	3872	GCAAAGGACCAAATGTTTCAGA TG	4664
23	H55_(- 24)-(-2)	ATCTGAACATTGGTCCTTTG CA	3873	TGCAAAGGACCAAATGTTTCAG AT	4665
23	H55_(- 23)-(-1)	TCTGAACATTGGTCCTTTG AG	3874	CTGCAAAGGACCAAATGTTCA GA	4666
23	H55_(- 22)-1	CTGAACATTGGTCCTTTGCA GG	3875	CCTGCAAAGGACCAAATGTTTC AG	4667
23	H55_(- 21)-2	TGAACATTGGTCCTTTGCAG GG	3876	CCCTGCAAAGGACCAAATGTT CA	4668
23	H55_(- 20)-3	GAACATTGGTCCTTTGCAGG GT	3877	ACCCTGCAAAGGACCAAATGT TC	4669
23	H55_(- 19)-4	AACATTGGTCCTTTGCAGGG TG	3878	CACCCTGCAAAGGACCAAATG TT	4670
23	H55_(- 18)-5	ACATTGGTCCTTTGCAGGGT GA	3879	TCACCCTGCAAAGGACCAAAT GT	4671
23	H55_(- 17)-6	CATTGGTCCTTTGCAGGGTG AG	3880	CTCACCCTGCAAAGGACCAAA TG	4672
23	H55_(- 16)-7	ATTTGGTCCTTTGCAGGGTGA GT	3881	ACTCACCTGCAAAGGACCAA AT	4673
23	H55_(- 15)-8	TTTGGTCCTTTGCAGGGTGAG TG	3882	CACTCACCTGCAAAGGACCA AA	4674
23	H55_(- 14)-9	TTGGTCCTTTGCAGGGTGAGT GA	3883	TCACTCACCTGCAAAGGACC AA	4675
23	H55_(- 13)-10	TGGTCCTTTGCAGGGTGAGTG AG	3884	CTCACTCACCTGCAAAGGAC CA	4676
23	H55_(- 12)-11	GGTCCTTTGCAGGGTGAGTGA GC	3885	GCTCACTCACCTGCAAAGGA CC	4677
23	H55_(- 11)-12	GTCCTTTGCAGGGTGAGTGAG CG	3886	CGCTCACTCACCTGCAAAGC AC	4678
23	H55_(- 10)-13	TCCTTTGCAGGGTGAGTGAGC GA	3887	TCGCTCACTCACCTGCAAAG GA	4679
23	H55_(-9)- 14	CCTTTGCAGGGTGAGTGAGCG AG	3888	CTCGCTCACTCACCTGCAAA GG	4680

[Таблица 6-18]

23	H55_(-8)- 15	CTTGCAGGGTGAGTGAGCGA GA	3889	TCTCGCTCACTCACCCCTGCAA AG	4681
23	H55_(-7)- 16	TTTGCAGGGTGAGTGAGCGAG AG	3890	CTCTCGCTCACTCACCCCTGCA AA	4682
23	H55_(-6)- 17	TTGCAGGGTGAGTGAGCGAGA GG	3891	CCTCTCGCTCACTCACCCCTGC AA	4683
23	H55_(-5)- 18	TGCAGGGTGAGTGAGCGAGAG GC	3892	GCCTCTCGCTCACTCACCCCTG CA	4684
23	H55_(-4)- 19	GCAGGGTGAGTGAGCGAGAGG CT	3893	AGCCTCTCGCTCACTCACCCCT GC	4685
23	H55_(-3)- 20	CAGGGTGAGTGAGCGAGAGGC TG	3894	CAGCCTCTCGCTCACTCACCC TG	4686
23	H55_(-2)- 21	AGGGTGAGTGAGCGAGAGGCT GC	3895	GCAGCCTCTCGCTCACTCACCC CT	4687
23	H55_(-1)- 22	GGGTGAGTGAGCGAGAGGCTG CT	3896	AGCAGCCTCTCGCTCACTCAC CC	4688
23	H55_1-23	GGTGAAGTGAGCGAGAGGCTGC TT	3897	AAGCAGCCTCTCGCTCACTCA CC	4689
23	H55_2-24	GTGAGTGAGCGAGAGGCTGCT TT	3898	AAAGCAGCCTCTCGCTCACTC AC	4690
23	H55_3-25	TGAGTGAGCGAGAGGCTGCTT TG	3899	CAAAGCAGCCTCTCGCTCACT CA	4691
23	H55_4-26	GAGTGAGCGAGAGGCTGCTTT GG	3900	CCAAAGCAGCCTCTCGCTCAC TC	4692
23	H55_5-27	AGTGAGCGAGAGGCTGCTTTG GA	3901	TCCAAAGCAGCCTCTCGCTCA CT	4693
23	H55_6-28	GTGAGCGAGAGGCTGCTTTGG AA	3902	TTCCAAAGCAGCCTCTCGCTC AC	4694
23	H55_7-29	TGAGCGAGAGGCTGCTTTGGA AG	3903	CTTCCAAAGCAGCCTCTCGCT CA	4695
23	H55_8-30	GAGCGAGAGGCTGCTTTGGA GA	3904	TCTTCCAAAGCAGCCTCTCGC TC	4696
23	H55_9-31	AGCGAGAGGCTGCTTTGGAAG AA	3905	TTCTTCCAAAGCAGCCTCTCG CT	4697
23	H55_10-32	GCGAGAGGCTGCTTTGGAAGA AA	3906	TTTCTTCCAAAGCAGCCTCTC GC	4698

[Таблица 6-19]

23	H55_11-33	CGAGAGGCTGCTTTGGAAGAA AC	3907	GTTTCTCCAAAGCAGCCTCT CG	4699
23	H55_12-34	GAGAGGCTGCTTTGGAAGAAA CT	3908	AGTTTCTCCAAAGCAGCCTC TC	4700
23	H55_13-35	AGAGGCTGCTTTGGAAGAAAC TC	3909	GAGTTTCTCCAAAGCAGCCT CT	4701
23	H55_14-36	GAGGCTGCTTTGGAAGAAACT CA	3910	TGAGTTTCTCCAAAGCAGCC TC	4702
23	H55_15-37	AGGCTGCTTTGGAAGAAACTC AT	3911	ATGAGTTTCTCCAAAGCAGC CT	4703
23	H55_16-38	GGCTGCTTTGGAAGAAACTCA TA	3912	TATGAGTTTCTCCAAAGCAG CC	4704
23	H55_17-39	GCTGCTTTGGAAGAAACTCAT AG	3913	CTATGAGTTTCTCCAAAGCA GC	4705
23	H55_18-40	CTGCTTTGGAAGAAACTCATA GA	3914	TCTATGAGTTTCTCCAAAGC AG	4706
23	H55_19-41	TGCTTTGGAAGAAACTCATAG AT	3915	ATCTATGAGTTTCTCCAAAG CA	4707
23	H55_20-42	GCTTTGGAAGAAACTCATAGA TT	3916	AATCTATGAGTTTCTCCAAA GC	4708
23	H55_21-43	CTTTGGAAGAAACTCATAGAT TA	3917	TAATCTATGAGTTTCTCCAA AG	4709
23	H55_22-44	TTTGAAGAAACTCATAGATT AC	3918	GTAATCTATGAGTTTCTCCA AA	4710
23	H55_23-45	TTGGAAGAAACTCATAGATTA CT	3919	AGTAATCTATGAGTTTCTTCC AA	4711
23	H55_24-46	TGGAAGAAACTCATAGATTAC TG	3920	CAGTAATCTATGAGTTTCTTC CA	4712
24	H55_(- 27)-(-4)	TGCATCTGAACATTTGGTCCT TTG	3921	CAAAGGACCAAATGTTTCAGAT GCA	4713
24	H55_(- 26) (3)	GCATCTGAACATTTGGTCCTT TGC	3922	GCAAAGGACCAAATGTTTCAGA TGC	4714
24	H55_(- 25) (-2)	CATCTGAACATTTGGTCCTTT GCA	3923	TGCAAAGGACCAAATGTTTCAG ATG	4715
24	H55_(- 24)-(-1)	ATCTGAACATTTGGTCCTTTG CAG	3924	CTGCAAAGGACCAAATGTTCA GAT	4716

[Таблица 6-20]

24	H55_(-23)-1	TCTGAACATTTGGTCCTTTGC AGG	3925	CCTGCAAAGGACCAAATGTTC AGA	4717
24	H55_(-22)-2	CTGAACATTTGGTCCTTTGCA GGG	3926	CCCTGCAAAGGACCAAATGTT CAG	4718
24	H55_(-21)-3	TGAACATTTGGTCCTTTGCAG GGT	3927	ACCCTGCAAAGGACCAAATGT TCA	4719
24	H55_(-20)-4	GAACATTTGGTCCTTTGCAGG GTG	3928	CACCCTGCAAAGGACCAAATG TTC	4720
24	H55_(-19)-5	AACATTTGGTCCTTTGCAGGG TGA	3929	TCACCCTGCAAAGGACCAAAT GTT	4721
24	H55_(-18)-6	ACATTTGGTCCTTTGCAGGGT GAG	3930	CTCACCTGCAAAGGACCAA TGT	4722
24	H55_(-17)-7	CATTTGGTCCTTTGCAGGGTG AGT	3931	ACTCACCTGCAAAGGACCAA ATG	4723
24	H55_(-16)-8	ATTTGGTCCTTTGCAGGGTGA GTG	3932	CACTCACCTGCAAAGGACCA AAT	4724
24	H55_(-15)-9	TTTGGTCCTTTGCAGGGTGAG TGA	3933	TCACTCACCTGCAAAGGACC AAA	4725
24	H55_(-14)-10	TTGGTCCTTTGCAGGGTGAGT GAG	3934	CTCACTCACCTGCAAAGGAC CAA	4726
24	H55_(-13)-11	TGGTCCTTTGCAGGGTGAGTG AGC	3935	GCTCACTCACCTGCAAAGGA CCA	4727
24	H55_(-12)-12	GGTCCTTTGCAGGGTGAGTGA GCG	3936	CGCTCACTCACCTGCAAAGG ACC	4728
24	H55_(-11)-13	GTCCTTTGCAGGGTGAGTGAG CGA	3937	TCGCTCACTCACCTGCAAAG GAC	4729
24	H55_(-10)-14	TCCTTTGCAGGGTGAGTGAGC GAG	3938	CTCGCTCACTCACCTGCAAA GGA	4730
24	H55_(-9)-15	CCTTTGCAGGGTGAGTGAGCG AGA	3939	TCTCGCTCACTCACCTGCAA AGG	4731
24	H55_(-8)-16	CTTTGCAGGGTGAGTGAGCGA GAG	3940	CTCTCGCTCACTCACCTGCA AAG	4732
24	H55_(-7)-17	TTTGCAGGGTGAGTGAGCGAG AGG	3941	CCTCTCGCTCACTCACCTGC AAA	4733
24	H55_(-6)-18	TTGCAGGGTGAGTGAGCGAGA GGC	3942	GCCTCTCGCTCACTCACCTG CAA	4734

[Таблица 6-21]

24	H55_(-5)- 19	TGCAGGGTGAGTGAGCGAGAG GCT	3943	AGCCTCTCGCTCACTCACCCCT GCA	4735
24	H55_(-4)- 20	GCAGGGTGAGTGAGCGAGAGG CTG	3944	CAGCCTCTCGCTCACTCACCC TGC	4736
24	H55_(-3)- 21	CAGGGTGAGTGAGCGAGAGGC TGC	3945	GCAGCCTCTCGCTCACTCACC CTG	4737
24	H55_(-2)- 22	AGGGTGAGTGAGCGAGAGGCT GCT	3946	AGCAGCCTCTCGCTCACTCAC CCT	4738
24	H55_(-1)- 23	GGGTGAGTGAGCGAGAGGCTG CTT	3947	AAGCAGCCTCTCGCTCACTCA CCC	4739
24	H55_1-24	GGTGAGTGAGCGAGAGGCTGC TTT	3948	AAAGCAGCCTCTCGCTCACTC ACC	4740
24	H55_2-25	GTGAGTGAGCGAGAGGCTGCT TTG	3949	CAAAGCAGCCTCTCGCTCACT CAC	4741
24	H55_3-26	TGAGTGAGCGAGAGGCTGCTT TGG	3950	CCAAAGCAGCCTCTCGCTCAC TCA	4742
24	H55_4-27	GAGTGAGCGAGAGGCTGCTTT GGA	3951	TCCAAAGCAGCCTCTCGCTCA CTC	4743
24	H55_5-28	AGTGAGCGAGAGGCTGCTTTG GAA	3952	TTCCAAAGCAGCCTCTCGCTC ACT	4744
24	H55_6-29	GTGAGCGAGAGGCTGCTTTGG AAG	3953	CTTCCAAAGCAGCCTCTCGCT CAC	4745
24	H55_7-30	TGAGCGAGAGGCTGCTTTGGA AGA	3954	TCTTCCAAAGCAGCCTCTCGC TCA	4746
24	H55_8-31	GAGCGAGAGGCTGCTTTGGAA GAA	3955	TTCTTCCAAAGCAGCCTCTCG CTC	4747
24	H55_9-32	AGCGAGAGGCTGCTTTGGAAG AAA	3956	TTTCTTCCAAAGCAGCCTCTC GCT	4748
24	H55_10-33	GCGAGAGGCTGCTTTGGAAGA AAC	3957	GTTTCTTCCAAAGCAGCCTCT CGC	4749
24	H55_11-34	CGAGAGGCTGCTTTGGAAGAA ACT	3958	AGTTTCTTCCAAAGCAGCCTC TCG	4750
24	H55_12-35	GAGAGGCTGCTTTGGAAGAAA CTC	3959	GAGTTTCTTCCAAAGCAGCCT CTC	4751
24	H55_13-36	AGAGGCTGCTTTGGAAGAAAC TCA	3960	TGAGTTTCTTCCAAAGCAGCC TCT	4752

[Таблица 6-22]

24	H55_14-37	GAGGCTGCTTTGGAAGAAACT CAT	3961	ATGAGTTTCTTCCAAAGCAGC CTC	4753
24	H55_15-38	AGGCTGCTTTGGAAGAAACTC ATA	3962	TATGAGTTTCTTCCAAAGCAG CCT	4754
24	H55_16-39	GGCTGCTTTGGAAGAAACTCA TAG	3963	CTATGAGTTTCTTCCAAAGCA GCC	4755
24	H55_17-40	GCTGCTTTGGAAGAAACTCAT AGA	3964	TCTATGAGTTTCTTCCAAAGC AGC	4756
24	H55_18-41	CTGCTTTGGAAGAAACTCATA GAT	3965	ATCTATGAGTTTCTTCCAAAG CAG	4757
24	H55_19-42	TGCTTTGGAAGAAACTCATAG ATT	3966	AATCTATGAGTTTCTTCCAAA GCA	4758
24	H55_20-43	GCTTTGGAAGAAACTCATAGA TTA	3967	TAATCTATGAGTTTCTTCCAA AGC	4759
24	H55_21-44	CTTTGGAAGAAACTCATAGAT TAC	3968	GTAATCTATGAGTTTCTTCCA AAG	4760
24	H55_22-45	TTTGAAGAAACTCATAGATT ACT	3969	AGTAATCTATGAGTTTCTTCC AAA	4761
24	H55_23-46	TTGGAAGAAACTCATAGATTA CTG	3970	CAGTAATCTATGAGTTTCTTC CAA	4762
24	H55_24-47	TGGAAGAAACTCATAGATTAC TGC	3971	GCAGTAATCTATGAGTTTCTT CCA	4763
25	H55_(- 28)-(-4)	TTGCATCTGAACATTTGGTCC TTTG	3972	CAAAGGACCAAATGTTTCAGAT GCAA	4764
25	H55_(- 27)-(-3)	TGCATCTGAACATTTGGTCCT TTGC	3973	GCAAAGGACCAAATGTTTCAGA TGCA	4765
25	H55_(- 26)-(-2)	GCATCTGAACATTTGGTCCTT TGCA	3974	TGCAAAGGACCAAATGTTTCAG ATGC	4766
25	H55_(- 25)-(-1)	CATCTGAACATTTGGTCCTTT GCAG	3975	CTGCAAAGGACCAAATGTTCA GATG	4767
25	H55_(- 24)-1	ATCTGAACATTTGGTCCTTTG CAGG	3976	CCTGCAAAGGACCAAATGTTTC AGAT	4768
25	H55_(- 23)-2	TCTGAACATTTGGTCCTTTGC AGGG	3977	CCCTGCAAAGGACCAAATGTT CAGA	4769
25	H55_(- 22)-3	CTGAACATTTGGTCCTTTGCA GGGT	3978	ACCCTGCAAAGGACCAAATGT TCAG	4770

[Таблица 6-23]

25	H55_(-21)-4	TGAACATTTGGTCCTTTGCAG GGTG	3979	CACCCCTGCAAAGGACCAAAATG TTCA	4771
25	H55_(-20)-5	GAACATTTGGTCCTTTGCAGG GTGA	3980	TCACCCTGCAAAGGACCAAAAT GTTC	4772
25	H55_(-19)-6	AACATTTGGTCCTTTGCAGGG TGAG	3981	CTCACCCCTGCAAAGGACCAAAA TGTT	4773
25	H55_(-18)-7	ACATTTGGTCCTTTGCAGGGT GAGT	3982	ACTCACCCCTGCAAAGGACCAAA ATGT	4774
25	H55_(-17)-8	CATTTGGTCCTTTGCAGGGTG AGTG	3983	CACTCACCCCTGCAAAGGACCA AATG	4775
25	H55_(-16)-9	ATTGGTCCTTTGCAGGGTGA GTGA	3984	TCACTCACCCCTGCAAAGGACC AAAT	4776
25	H55_(-15)-10	TTGGTCCTTTGCAGGGTGAG TGAG	3985	CTCACTCACCCCTGCAAAGGAC CAAA	4777
25	H55_(-14)-11	TTGGTCCTTTGCAGGGTGAGT GAGC	3986	GCTCACTCACCCCTGCAAAGGA CCAA	4778
25	H55_(-13)-12	TGGTCCTTTGCAGGGTGAGTG AGCG	3987	CGCTCACTCACCCCTGCAAAGG ACCA	4779
25	H55_(-12)-13	GGTCCTTTGCAGGGTGAGTGA GCGA	3988	TCGCTCACTCACCCCTGCAAAG GACC	4780
25	H55_(-11)-14	GTCCTTTGCAGGGTGAGTGAG CGAG	3989	CTCGCTCACTCACCCCTGCAAAA GGAC	4781
25	H55_(-10)-15	TCCTTTGCAGGGTGAGTGAGC GAGA	3990	TCTCGCTCACTCACCCCTGCAAA AGGA	4782
25	H55_(-9)-16	CCTTTGCAGGGTGAGTGAGCG AGAG	3991	CTCTCGCTCACTCACCCCTGCA AAGG	4783
25	H55_(-8)-17	CTTTGCAGGGTGAGTGAGCGA GAGG	3992	CCTCTCGCTCACTCACCCCTGC AAAG	4784
25	H55_(-7)-18	TTTGAGGGTGAGTGAGCGAG AGGC	3993	GCCTCTCGCTCACTCACCCCTG CAAA	4785
25	H55_(-6)-19	TTGCAGGGTGAGTGAGCGAGA GGCT	3994	AGCCTCTCGCTCACTCACCCCT GCAA	4786
25	H55_(-5)-20	TGCAGGGTGAGTGAGCGAGAG GCTG	3995	CAGCCTCTCGCTCACTCACCC TGCA	4787
25	H55_(-4)-21	GCAGGGTGAGTGAGCGAGAGG CTGC	3996	GCAGCCTCTCGCTCACTCACCC CTGC	4788

[Таблица 6-24]

25	H55_(-3)-22	CAGGGTGAGTGAGCGAGAGGC TGCT	3997	AGCAGCCTCTCGCTCACTCAC CCTG	4789
25	H55_(-2)-23	AGGGTGAGTGAGCGAGAGGCT GCTT	3998	AAGCAGCCTCTCGCTCACTCA CCCT	4790
25	H55_(-1)-24	GGGTGAGTGAGCGAGAGGCTG CTTT	3999	AAAGCAGCCTCTCGCTCACTC ACCC	4791
25	H55_1-25	GGTGAGTGAGCGAGAGGCTGC TTTG	4000	CAAAGCAGCCTCTCGCTCACT CACC	4792
25	H55_2-26	GTGAGTGAGCGAGAGGCTGCT TTGG	4001	CCAAAGCAGCCTCTCGCTCAC TCAC	4793
25	H55_3-27	TGAGTGAGCGAGAGGCTGCTT TGGA	4002	TCCAAAGCAGCCTCTCGCTCA CTCA	4794
25	H55_4-28	GAGTGAGCGAGAGGCTGCTTT GGAA	4003	TTCCAAAGCAGCCTCTCGCTC ACTC	4795
25	H55_5-29	AGTGAGCGAGAGGCTGCTTTG GAAG	4004	CTTCCAAAGCAGCCTCTCGCT CACT	4796
25	H55_6-30	GTGAGCGAGAGGCTGCTTTGG AAGA	4005	TCTTCCAAAGCAGCCTCTCGC TCAC	4797
25	H55_7-31	TGAGCGAGAGGCTGCTTTGGA AGAA	4006	TTCTTCCAAAGCAGCCTCTCG CTCA	4798
25	H55_8-32	GAGCGAGAGGCTGCTTTGGAA GAAA	4007	TTTCTTCCAAAGCAGCCTCTC GCTC	4799
25	H55_9-33	AGCGAGAGGCTGCTTTGGAAG AAAC	4008	GTTTCTTCCAAAGCAGCCTCT CGCT	4800
25	H55_10-34	GCGAGAGGCTGCTTTGGAAGA AACT	4009	AGTTTCTTCCAAAGCAGCCTC TCGC	4801
25	H55_11-35	CGAGAGGCTGCTTTGGAAGAA ACTC	4010	GAGTTTCTTCCAAAGCAGCCT CTCG	4802
25	H55_12-36	GAGAGGCTGCTTTGGAAGAAA CTCA	4011	TGAGTTTCTTCCAAAGCAGCC TCTC	4803
25	H55_13-37	AGAGGCTGCTTTGGAAGAAAC TCAT	4012	ATGAGTTTCTTCCAAAGCAGC CTCT	4804
25	H55_14-38	GAGGCTGCTTTGGAAGAAACT CATA	4013	TATGAGTTTCTTCCAAAGCAG CCTC	4805
25	H55_15-39	AGGCTGCTTTGGAAGAAACTC ATAG	4014	CTATGAGTTTCTTCCAAAGCA GCCT	4806

[Таблица 6-25]

25	H55_16-40	GGCTGCTTTGGAAGAACTCA TAGA	4015	TCTATGAGTTTCTCCAAAGC AGCC	4807
25	H55_17-41	GCTGCTTTGGAAGAACTCAT AGAT	4016	ATCTATGAGTTTCTCCAAAG CAGC	4808
25	H55_18-42	CTGCTTTGGAAGAACTCATA GATT	4017	AATCTATGAGTTTCTCCAAA GCAG	4809
25	H55_19-43	TGCTTTGGAAGAACTCATAG ATTA	4018	TAATCTATGAGTTTCTCCAA AGCA	4810
25	H55_20-44	GCTTTGGAAGAACTCATAGA TTAC	4019	GTAATCTATGAGTTTCTCCA AAGC	4811
25	H55_21-45	CTTTGGAAGAACTCATAGAT TACT	4020	AGTAATCTATGAGTTTCTCC AAAG	4812
25	H55_22-46	TTTGAAGAACTCATAGATT ACTG	4021	CAGTAATCTATGAGTTTCTTC CAAA	4813
25	H55_23-47	TTGGAAGAACTCATAGATTA CTGC	4022	GCAGTAATCTATGAGTTTCTT CCAA	4814
25	H55_24-48	TGGAAGAACTCATAGATTAC TGCA	4023	TGCAGTAATCTATGAGTTTCT TCCA	4815
26	H55_(- 29)-(-4)	ATTGCATCTGAACATTTGGTC CTTTG	4024	CAAAGGACCAAATGTTTCAGAT GCAAT	4816
26	H55_(- 28)-(-3)	TTGCATCTGAACATTTGGTCC TTTGC	4025	GCAAAGGACCAAATGTTTCAGA TGCAA	4817
26	H55_(- 27)-(-2)	TGCATCTGAACATTTGGTCCT TTGCA	4026	TGCAAAGGACCAAATGTTTCAG ATGCA	4818
26	H55_(- 26)-(-1)	GCATCTGAACATTTGGTCCTT TGCAG	4027	CTGCAAAGGACCAAATGTTCA GATGC	4819
26	H55_(- 25)-1	CATCTGAACATTTGGTCCTTT GCAGG	4028	CCTGCAAAGGACCAAATGTTTC AGATG	4820
26	H55_(- 24)-2	ATCTGAACATTTGGTCCTTTG CAGGG	4029	CCCTGCAAAGGACCAAATGTT CAGAT	4821
26	H55_(- 23)-3	TCTGAACATTTGGTCCTTTGC AGGGT	4030	ACCTGCAAAGGACCAAATGT TCAGA	4822
26	H55_(- 22)-4	CTGAACATTTGGTCCTTTGCA GGGTG	4031	CACCCTGCAAAGGACCAAATG TTCAG	4823
26	H55_(- 21)-5	TGAACATTTGGTCCTTTGCAG GGTGA	4032	TCACCCTGCAAAGGACCAAAT GTTCA	4824

[Таблица 6-26]

26	H55_(-20)-6	GAACATTTGGTCCTTTGCAGG GTGAG	4033	CTCACCCCTGCAAAGGACCAAA TGTTC	4825
26	H55_(-19)-7	AACATTTGGTCCTTTGCAGGG TGAGT	4034	ACTCACCCCTGCAAAGGACCAA ATGTT	4826
26	H55_(-18)-8	ACATTTGGTCCTTTGCAGGGT GAGTG	4035	CACTCACCCCTGCAAAGGACCA AATGT	4827
26	H55_(-17)-9	CATTTGGTCCTTTGCAGGGTG AGTGA	4036	TCACTCACCCCTGCAAAGGACC AAATG	4828
26	H55_(-16)-10	ATTTGGTCCTTTGCAGGGTGA GTGAG	4037	CTCACTCACCCCTGCAAAGGAC CAAAT	4829
26	H55_(-15)-11	TTTGGTCCTTTGCAGGGTGAG TGAGC	4038	GCTCACTCACCCCTGCAAAGGA CCAAA	4830
26	H55_(-14)-12	TTGGTCCTTTGCAGGGTGAGT GAGCG	4039	CGCTCACTCACCCCTGCAAAGG ACCAA	4831
26	H55_(-13)-13	TGGTCCTTTGCAGGGTGAGTG AGCGA	4040	TCGCTCACTCACCCCTGCAAAG GACCA	4832
26	H55_(-12)-14	GGTCCTTTGCAGGGTGAGTGA GCGAG	4041	CTCGCTCACTCACCCCTGCAAA GGACC	4833
26	H55_(-11)-15	GTCCTTTGCAGGGTGAGTGAG CGAGA	4042	TCTCGCTCACTCACCCCTGCAA AGGAC	4834
26	H55_(-10)-16	TCCTTTGCAGGGTGAGTGAGC GAGAG	4043	CTCTCGCTCACTCACCCCTGCA AAGGA	4835
26	H55_(-9)-17	CCTTTGCAGGGTGAGTGAGCG AGAGG	4044	CCTCTCGCTCACTCACCCCTGC AAAGG	4836
26	H55_(-8)-18	CTTTGCAGGGTGAGTGAGCGA GAGGC	4045	GCCTCTCGCTCACTCACCCCTG CAAAG	4837
26	H55_(-7)-19	TTTGCAGGGTGAGTGAGCGAG AGGCT	4046	AGCCTCTCGCTCACTCACCCCT GCAAA	4838
26	H55_(-6)-20	TTGCAGGGTGAGTGAGCGAGA GGCTG	4047	CAGCCTCTCGCTCACTCACCC TGCAA	4839
26	H55_(-5)-21	TGCAGGGTGAGTGAGCGAGAG GCTGC	4048	GCAGCCTCTCGCTCACTCACCC CTGCA	4840
26	H55_(-4)-22	GCAGGGTGAGTGAGCGAGAGG CTGCT	4049	AGCAGCCTCTCGCTCACTCAC CCTGC	4841
26	H55_(-3)-23	CAGGGTGAGTGAGCGAGAGGC TGCTT	4050	AAGCAGCCTCTCGCTCACTCA CCCTG	4842

[Таблица 6-27]

26	H55_(-2)- 24	AGGTTGAGTGAGCGAGAGGCT GCTTT	4051	AAAGCAGCCTCTCGTCACTC ACCCT	4843
26	H55_(-1)- 25	GGTGAGTGAGCGAGAGGCTG CTTTG	4052	CAAAGCAGCCTCTCGTCACT CACCC	4844
26	H55_1-26	GGTGAGTGAGCGAGAGGCTGC TTTGG	4053	CCAAAGCAGCCTCTCGTCACT TCACC	4845
26	H55_2-27	GTGAGTGAGCGAGAGGCTGCT TTGGA	4054	TCCAAAGCAGCCTCTCGTCA CTCAC	4846
26	H55_3-28	TGAGTGAGCGAGAGGCTGCTT TGGAA	4055	TTCCAAAGCAGCCTCTCGCTC ACTCA	4847
26	H55_4-29	GAGTGAGCGAGAGGCTGCTTT GGAAG	4056	CTTCCAAAGCAGCCTCTCGCT CACTC	4848
26	H55_5-30	AGTGAGCGAGAGGCTGCTTTG GAAGA	4057	TCTTCCAAAGCAGCCTCTCGC TCACT	4849
26	H55_6-31	GTGAGCGAGAGGCTGCTTTGG AAGAA	4058	TTCTTCCAAAGCAGCCTCTCG CTCAC	4850
26	H55_7-32	TGAGCGAGAGGCTGCTTTGGA AGAAA	4059	TTTCTTCCAAAGCAGCCTCTC GCTCA	4851
26	H55_8-33	GAGCGAGAGGCTGCTTTGGAA GAAAC	4060	GTTTCTTCCAAAGCAGCCTCT CGCTC	4852
26	H55_9-34	AGCGAGAGGCTGCTTTGGAAG AAACT	4061	AGTTTCTTCCAAAGCAGCCTC TCGCT	4853
26	H55_10-35	GCGAGAGGCTGCTTTGGAAGA AACTC	4062	GAGTTTCTTCCAAAGCAGCCT CTCGC	4854
26	H55_11-36	CGAGAGGCTGCTTTGGAAGAA ACTCA	4063	TGAGTTTCTTCCAAAGCAGCC TCTCG	4855
26	H55_12-37	GACAGGCTGCTTTGGAAGAAA CTCAT	4064	ATGAGTTTCTTCCAAAGCAGC CTCTC	4856
26	H55_13-38	AGAGGCTGCTTTGGAAGAAAC TCATA	4065	TATGAGTTTCTTCCAAAGCAG CCTCT	4857
26	H55_14-39	GAGGCTGCTTTGGAAGAAACT CATAG	4066	CTATGAGTTTCTTCCAAAGCA GCCTC	4858
26	H55_15-40	AGGCTGCTTTGGAAGAAACTC ATAGA	4067	TCTATGAGTTTCTTCCAAAGC AGCCT	4859
26	H55_16-41	GGCTGCTTTGGAAGAAACTCA TAGAT	4068	ATCTATGAGTTTCTTCCAAAG CAGCC	4860

[Таблица 6-28]

26	H55_17-42	GCTGCTTTGGAAGAACTCAT AGATT	4069	AATCTATGAGTTTCTCCAAA GCAGC	4861
26	H55_18-43	CTGCTTTGGAAGAACTCATA GATTA	4070	TAATCTATGAGTTTCTCCAA AGCAG	4862
26	H55_19-44	TGCTTTGGAAGAACTCATAG ATTAC	4071	GTAATCTATGAGTTTCTCCA AAGCA	4863
26	H55_20-45	GCTTTGGAAGAACTCATAGA TTRACT	4072	AGTAATCTATGAGTTTCTTCC AAAGC	4864
26	H55_21-46	CTTTGGAAGAACTCATAGAT TACTG	4073	CAGTAATCTATGAGTTTCTTC CAAAG	4865
26	H55_22-47	TTTGAAGAACTCATAGATT ACTGC	4074	GCAGTAATCTATGAGTTTCTT CCAAA	4866
26	H55_23-48	TTGAAGAACTCATAGATTA CTGCA	4075	TGCAGTAATCTATGAGTTTCT TCCAA	4867
26	H55_24-49	TGAAGAACTCATAGATTAC TGCAA	4076	TTGCAGTAATCTATGAGTTTC TTCCA	4868
27	H55_(- 30)-(-4)	AATGCATCTGAACATTGGT CCTTG	4077	CAAAGGACCAAATGTTTCAGAT GCAATT	4869
27	H55_(- 29)-(-3)	ATTGCATCTGAACATTGGTC CTTGC	4078	GCAAAGGACCAAATGTTTCAGA TGCAAT	4870
27	H55_(- 28)-(-2)	TTGCATCTGAACATTGGTCC TTTGA	4079	TGCAAAGGACCAAATGTTTCAG ATGCAA	4871
27	H55_(- 27)-(-1)	TGCATCTGAACATTGGTCCT TTGCAG	4080	CTGCAAAGGACCAAATGTTCA GATGCA	4872
27	H55_(- 26)-1	GCATCTGAACATTGGTCCTT TGCAGG	4081	CCTGCAAAGGACCAAATGTTTC AGATGC	4873
27	H55_(- 25)-2	CATCTGAACATTGGTCCTTT GCAGGG	4082	CCCTGCAAAGGACCAAATGTT CAGATG	4874
27	H55_(- 24)-3	ATCTGAACATTGGTCCTTTG CAGGGT	4083	ACCCTGCAAAGGACCAAATGT TCAGAT	4875
27	H55_(- 23)-4	TCTGAACATTGGTCCTTTGC AGGGTG	4084	CACCCTGCAAAGGACCAAATG TTCAGA	4876
27	H55_(- 22)-5	CTGAACATTGGTCCTTTGCA GGGTGA	4085	TCACCCTGCAAAGGACCAAAT GTTTCAG	4877
27	H55_(- 21)-6	TGAACATTGGTCCTTTGCAG GGTGAG	4086	CTCACCCTGCAAAGGACCAA TGTTC	4878

[Таблица 6-29]

27	H55_(-20)-7	GAACATTTGGTCCTTTGCAGG GTGAGT	4087	ACTCACCCCTGCAAAGGACCAA ATGTTC	4879
27	H55_(-19)-8	AACATTTGGTCCTTTGCAGGG TGAGTG	4088	CACTCACCCCTGCAAAGGACCA AATGTT	4880
27	H55_(-18)-9	ACATTTGGTCCTTTGCAGGGT GAGTGA	4089	TCACTCACCCCTGCAAAGGACC AAATGT	4881
27	H55_(-17)-10	CATTTGGTCCTTTGCAGGGTG AGTGAG	4090	CTCACTCACCCCTGCAAAGGAC CAAATG	4882
27	H55_(-16)-11	ATTTGGTCCTTTGCAGGGTGA GTGAGC	4091	GCTCACTCACCCCTGCAAAGGA CCAAAT	4883
27	H55_(-15)-12	TTGGTCCTTTGCAGGGTGAG TGAGCG	4092	CGCTCACTCACCCCTGCAAAGG ACCAAA	4884
27	H55_(-14)-13	TTGGTCCTTTGCAGGGTGAGT GAGCGA	4093	TCGCTCACTCACCCCTGCAAAG GACCAA	4885
27	H55_(-13)-14	TGGTCCTTTGCAGGGTGAGTG AGCGAG	4094	CTCGCTCACTCACCCCTGCAAAA GGACCA	4886
27	H55_(-12)-15	GGTCCTTTGCAGGGTGAGTGA GCGAGA	4095	TCTCGCTCACTCACCCCTGCAA AGGACC	4887
27	H55_(-11)-16	GTCCTTTGCAGGGTGAGTGAG CGAGAG	4096	CTCTCGCTCACTCACCCCTGCA AAGGAC	4888
27	H55_(-10)-17	TCCTTTGCAGGGTGAGTGAGC GAGAGG	4097	CCTCTCGCTCACTCACCCCTGC AAAGGA	4889
27	H55_(-9)-18	CCTTTGCAGGGTGAGTGAGCG AGAGGC	4098	GCCTCTCGCTCACTCACCCCTG CAAAGG	4890
27	H55_(-8)-19	CTTTGCAGGGTGAGTGAGCGA GAGGCT	4099	AGCCTCTCGCTCACTCACCCCT GCAAAG	4891
27	H55_(-7)-20	TTTGCAGGGTGAGTGAGCGAG AGGCTG	4100	CAGCCTCTCGCTCACTCACCC TGCAAA	4892
27	H55_(-6)-21	TTGCAGGGTGAGTGAGCGAGA GGCTGC	4101	GCAGCCTCTCGCTCACTCACCC CTGCAA	4893
27	H55_(-5)-22	TGCAGGGTGAGTGAGCGAGAG GCTGCT	4102	AGCAGCCTCTCGCTCACTCAC CCTGCA	4894
27	H55_(-4)-23	GCAGGGTGAGTGAGCGAGAGG CTGCTT	4103	AAGCAGCCTCTCGCTCACTCA CCCTGC	4895
27	H55_(-3)-24	CAGGGTGAGTGAGCGAGAGGC TGCTTT	4104	AAAGCAGCCTCTCGCTCACTC ACCCTG	4896

[Таблица 6-30]

27	H55_(-2)-25	AGGGTGAGTGAGCGAGAGGCT GCTTTG	4105	CAAAGCAGCCTCTCGCTCACT CACCCCT	4897
27	H55_(-1)-26	GGGTGAGTGAGCGAGAGGCTG CTTTGG	4106	CCAAAGCAGCCTCTCGCTCAC TCACCC	4898
27	H55_1-27	GGTGAGTGAGCGAGAGGCTGC TTTGGA	4107	TCCAAAGCAGCCTCTCGCTCA CTCACC	4899
27	H55_2-28	GTGAGTGAGCGAGAGGCTGCT TTGGAA	4108	TTCCAAAGCAGCCTCTCGCTC ACTCAC	4900
27	H55_3-29	TCAGTGAGCGAGAGGCTGCTT TGGAAG	4109	CTTCCAAAGCAGCCTCTCGCT CACTCA	4901
27	H55_4-30	GAGTGAGCGAGAGGCTGCTTT GGAAGA	4110	TCTTCCAAAGCAGCCTCTCGC TCACTC	4902
27	H55_5-31	AGTGAGCGAGAGGCTGCTTTG GAAGAA	4111	TTCTTCCAAAGCAGCCTCTCG CTCACT	4903
27	H55_6-32	GTGAGCGAGAGGCTGCTTTGG AAGAAA	4112	TTTCTTCCAAAGCAGCCTCTC GCTCAC	4904
27	H55_7-33	TGAGCGAGAGGCTGCTTTGGA AGAAAC	4113	GTTTCTTCCAAAGCAGCCTCT CGCTCA	4905
27	H55_8-34	GAGCGAGAGGCTGCTTTGGAA GAAACT	4114	AGTTTCTTCCAAAGCAGCCTC TCGCTC	4906
27	H55_9-35	AGCGAGAGGCTGCTTTGGAAG AAACTC	4115	GAGTTTCTTCCAAAGCAGCCT CTCGCT	4907
27	H55_10-36	GCGAGAGGCTGCTTTGGAAGA AACTCA	4116	TGAGTTTCTTCCAAAGCAGCC TCTCGC	4908
27	H55_11-37	CGAGAGGCTGCTTTGGAAGAA ACTCAT	4117	ATGAGTTTCTTCCAAAGCAGC CTCTCG	4909
27	H55_12-38	GAGAGGCTGCTTTGGAAGAAA CTCATA	4118	TATGAGTTTCTTCCAAAGCAG CCTCTC	4910
27	H55_13-39	AGAGGCTGCTTTGGAAGAAAC TCATAG	4119	CTATGAGTTTCTTCCAAAGCA GCCTCT	4911
27	H55_14-40	GAGGCTGCTTTGGAAGAAACT CATAGA	4120	TCTATGAGTTTCTTCCAAAGC AGCCTC	4912
27	H55_15-41	AGGCTGCTTTGGAAGAAACTC ATAGAT	4121	ATCTATGAGTTTCTTCCAAAG CAGCCT	4913
27	H55_16-42	GGCTGCTTTGGAAGAAACTCA TAGATT	4122	AATCTATGAGTTTCTTCCAAA GCAGCC	4914

[Таблица 6-31]

27	H55_17-43	GCTGCTTTGGAAGAACTCAT AGATTA	4123	TAATCTATGAGTTTCTCCAA AGCAGC	4915
27	H55_18-44	CTGCTTTGGAAGAACTCATA GATTAC	4124	GTAATCTATGAGTTTCTCCA AAGCAG	4916
27	H55_19-45	TGCTTTGGAAGAACTCATAG ATTACT	4125	AGTAATCTATGAGTTTCTCC AAAGCA	4917
27	H55_20-46	GCTTTGGAAGAACTCATAGA TACTG	4126	CAGTAATCTATGAGTTTCTTC CAAAGC	4918
27	H55_21-47	CITTTGGAAGAACTCATAGAT TACTGC	4127	GCAGTAATCTATGAGTTTCTT CCAAAG	4919
27	H55_22-48	TTTGAAGAACTCATAGATT ACTGCA	4128	TGCAGTAATCTATGAGTTTCT TCCAAA	4920
27	H55_23-49	TTGGAAGAACTCATAGATTA CTGCAA	4129	TTGCAGTAATCTATGAGTTTC TTCCAA	4921
27	H55_24-50	TGGAAGAACTCATAGATTAC TGCAAC	4130	GTTGCAGTAATCTATGAGTTT CTTCCA	4922
28	H55_(- 31)-(-4)	TAATTGCATCTGAACATTTGG TCCTTTG	4131	CAAAGGACCAAATGTTTCAGAT GCAATTA	4923
28	H55_(- 30)-(-3)	AATTGCATCTGAACATTTGGT CCTTTGC	4132	GCAAAGGACCAAATGTTTCAGA TGCAATT	4924
28	H55_(- 29)-(-2)	ATTGCATCTGAACATTTGGTC CTTTGCA	4133	TGCAAAGGACCAAATGTTTCAG ATGCAAT	4925
28	H55_(- 28)-(-1)	TTGCATCTGAACATTTGGTCC TTTGCA	4134	CTGCAAAGGACCAAATGTTCA GATGCAA	4926
28	H55_(- 27)-1	TGCATCTGAACATTTGGTCCT TTGCAGG	4135	CCTGCAAAGGACCAAATGTTTC AGATGCA	4927
28	H55_(- 26)-2	GCATCTGAACATTTGGTCCTT TGCAGGG	4136	CCCTGCAAAGGACCAAATGTT CAGATGC	4928
28	H55_(- 25)-3	CATCTGAACATTTGGTCCTTT GCAGGGT	4137	ACCCTGCAAAGGACCAAATGT TCAGATG	4929
28	H55_(- 24)-4	ATCTGAACATTTGGTCCTTTG CAGGGTG	4138	CACCCTGCAAAGGACCAAATG TTCAGAT	4930
28	H55_(- 23)-5	TCTGAACATTTGGTCCTTTGC AGGGTGA	4139	TCACCCTGCAAAGGACCAAAT GTTTCAGA	4931
28	H55_(- 22)-6	CTGAACATTTGGTCCTTTGCA GGGTGAG	4140	CTCACCCTGCAAAGGACCAAAA TGTTTCAG	4932

[Таблица 6-32]

28	H55_(-21)-7	TGAACATTGGTCCTTTGCAG GGTGAGT	4141	ACTCACCCCTGCAAAGGACCAA ATGTTCA	4933
28	H55_(-20)-8	GAACATTGGTCCTTTGCAGG GTGAGTG	4142	CACTCACCCCTGCAAAGGACCA AATGTTC	4934
28	H55_(-19)-9	AACATTGGTCCTTTGCAGGG TGAGTGA	4143	TCACTCACCCCTGCAAAGGACC AAATGTT	4935
28	H55_(-18)-10	ACATTGGTCCTTTGCAGGGT GAGTGAG	4144	CTCACTCACCCCTGCAAAGGAC CAAATGT	4936
28	H55_(-17)-11	CATTGGTCCTTTGCAGGGTG AGTGAGC	4145	GCTCACTCACCCCTGCAAAGGA CCAAATG	4937
28	H55_(-16)-12	ATTTGGTCCTTTGCAGGGTGA GTGAGCG	4146	CGCTCACTCACCCCTGCAAAGG ACCAAAT	4938
28	H55_(-15)-13	TTGGTCCTTTGCAGGGTGAG TGAGCGA	4147	TCGCTCACTCACCCCTGCAAAG GACCAAA	4939
28	H55_(-14)-14	TTGGTCCTTTGCAGGGTGAGT GAGCGAG	4148	CTCGCTCACTCACCCCTGCAAA GGACCAA	4940
28	H55_(-13)-15	TGGTCCTTTGCAGGGTGAGTG AGCGAGA	4149	TCTCGCTCACTCACCCCTGCAA AGGACCA	4941
28	H55_(-12)-16	GGTCCTTTGCAGGGTGAGTGA GCGAGAG	4150	CTCTCGCTCACTCACCCCTGCA AAGGACC	4942
28	H55_(-11)-17	GTCCTTTGCAGGGTGAGTGAG CGAGAGG	4151	CCTCTCGCTCACTCACCCCTGC AAAGGAC	4943
28	H55_(-10)-18	TCCTTTGCAGGGTGAGTGAGC GAGAGGC	4152	GCCTCTCGCTCACTCACCCCTG CAAAGGA	4944
28	H55_(-9)-19	CCITTCAGGGTGAGTGAGCG AGAGGCT	4153	AGCCTCTCGCTCACTCACCCCT GCAAAGG	4945
28	H55_(-8)-20	CTTTCAGGGTGAGTGAGCGA GAGGCTG	4154	CAGCCTCTCGCTCACTCACCC TGCAAAG	4946
28	H55_(-7)-21	TTTCAGGGTGAGTGAGCGAG AGGCTGC	4155	GCAGCCTCTCGCTCACTCACC CTGCAAA	4947
28	H55_(-6)-22	TTGCAGGGTGAGTGAGCGAGA GGCTGCT	4156	AGCAGCCTCTCGCTCACTCAC CCTGCAA	4948
28	H55_(-5)-23	TGCAGGGTGAGTGAGCGAGAG GCTGCTT	4157	AAGCAGCCTCTCGCTCACTCA CCCTGCA	4949
28	H55_(-4)-24	GCAGGGTGAGTGAGCGAGAGG CTGCTTT	4158	AAAGCAGCCTCTCGCTCACTC ACCCTGC	4950

[Таблица 6-33]

28	H55_(-3)- 25	CAGGGTGAGTGAGCGAGAGGC TGCTTTG	4159	CAAAGCAGCCTCTCGCTCACT CACCCCTG	4951
28	H55_(-2)- 26	AGGGTGAGTGAGCGAGAGGCT GCTTTGG	4160	CCAAAGCAGCCTCTCGCTCAC TCACCCT	4952
28	H55_(-1)- 27	GGGTGAGTGAGCGAGAGGCTG CTTTGGA	4161	TCCAAAGCAGCCTCTCGCTCA CTCACCC	4953
28	H55_1-28	GGTGAGTGAGCGAGAGGCTGC TTTGAA	4162	TTCCAAAGCAGCCTCTCGCTC ACTCACC	4954
28	H55_2-29	GTGAGTGAGCGAGAGGCTGCT TTGGAAG	4163	CTTCCAAAGCAGCCTCTCGCT CACTCAC	4955
28	H55_3-30	TGAGTGAGCGAGAGGCTGCTT TGAAGA	4164	TCTTCCAAAGCAGCCTCTCGC TCACTCA	4956
28	H55_4-31	GAGTGAGCGAGAGGCTGCTTT GGAAGAA	4165	TTCTTCCAAAGCAGCCTCTCG CTCACTC	4957
28	H55_5-32	AGTGAGCGAGAGGCTGCTTTG GAAGAAA	4166	TTTCTTCCAAAGCAGCCTCTC GCTCACT	4958
28	H55_6-33	GTGAGCGAGAGGCTGCTTTGG AAGAAAC	4167	GTTTCTTCCAAAGCAGCCTCT CGCTCAC	4959
28	H55_7-34	TGAGCGAGAGGCTGCTTTGGA AGAAACT	4168	AGTTTCTTCCAAAGCAGCCTC TCGCTCA	4960
28	H55_8-35	GAGCGAGAGGCTGCTTTGGA GAAACTC	4169	GAGTTCTTCCAAAGCAGCCT CTCGCTC	4961
28	H55_9-36	AGCGAGAGGCTGCTTTGGAAG AAACTCA	4170	TGAGTTTCTTCCAAAGCAGCC TCTCGCT	4962
28	H55_10-37	GCGAGAGGCTGCTTTGGAAGA AACTCAT	4171	ATGAGTTTCTTCCAAAGCAGC CTCTCGC	4963
28	H55_11-38	CGAGAGGCTGCTTTGGAAGAA ACTCATA	4172	TATGAGTTTCTTCCAAAGCAG CCTCTCG	4964
28	H55_12-39	GAGAGGCTGCTTTGGAAGAAA CTCATAG	4173	CTATGAGTTTCTTCCAAAGCA GCCTCTC	4965
28	H55_13-40	AGAGGCTGCTTTGGAAGAAAC TCATAGA	4174	TCTATGAGTTTCTTCCAAAGC AGCCTCT	4966
28	H55_14-41	GAGGCTGCTTTGGAAGAAACT CATAGAT	4175	ATCTATGAGTTTCTTCCAAAG CAGCCTC	4967
28	H55_15-42	AGGCTGCTTTGGAAGAAACTC ATAGATT	4176	AATCTATGAGTTTCTTCCAAA GCAGCCT	4968

[Таблица 6-34]

28	H55_16-43	GGCTGCTTTGGAAGAAACTCA TAGATTA	4177	TAATCTATGAGTTTCTCCAA AGCAGCC	4969
28	H55_17-44	GCTGCTTTGGAAGAAACTCAT AGATTAC	4178	GTAATCTATGAGTTTCTCCAA AAGCAGC	4970
28	H55_18-45	CTGCTTTGGAAGAAACTCATA GATTACT	4179	AGTAATCTATGAGTTTCTTCC AAAGCAG	4971
28	H55_19-46	TGCTTTGGAAGAAACTCATAG ATTACTG	4180	CAGTAATCTATGAGTTTCTTC CAAAGCA	4972
28	H55_20-47	GCTTTGGAAGAAACTCATAGA TTACTGC	4181	GCAGTAATCTATGAGTTTCTT CCAAAGC	4973
28	H55_21-48	CTTTGGAAGAAACTCATAGAT TACTGCA	4182	TGCAGTAATCTATGAGTTTCT TCCAAAG	4974
28	H55_22-49	TTTGAAGAAACTCATAGATT ACTGCAA	4183	TTCAGTAATCTATGAGTTTCT TTCCAAA	4975
28	H55_23-50	TTGAAGAAACTCATAGATTA CTGCAAC	4184	GTTGCAGTAATCTATGAGTTT CTTCCAA	4976
28	H55_24-51	TGGAAGAAACTCATAGATTAC TGCAACA	4185	TGTTGCAGTAATCTATGAGTT TCTTCCA	4977
29	H55_(- 32)-(-4)	ATAATTGCATCTGAACATTTG GTCCTTTG	4186	CAAAGGACCAAATGTTTCAGAT GCAATTAT	4978
29	H55_(- 31)-(-3)	TAATTGCATCTGAACATTTGG TCCTTTGC	4187	GCAAAGGACCAAATGTTTCAGA TGCAATTA	4979
29	H55_(- 30)-(-2)	AATTGCATCTGAACATTTGGT CCTTTGCA	4188	TGCAAAGGACCAAATGTTTCAG ATGCAATT	4980
29	H55_(- 29)-(-1)	ATTGCATCTGAACATTTGGTC CTTTGCA	4189	CTGCAAAGGACCAAATGTTTCA GATGCAAT	4981
29	H55_(- 28)-1	TTGCATCTGAACATTTGGTCC TTTGCA	4190	CCTGCAAAGGACCAAATGTTT AGATGCAA	4982
29	H55_(- 27)-2	TGCATCTGAACATTTGGTCCT TTGCAGG	4191	CCCTGCAAAGGACCAAATGTT CAGATGCA	4983
29	H55_(- 26)-3	GCATCTGAACATTTGGTCCTT TGCAGGGT	4192	ACCCTGCAAAGGACCAAATGT TCAGATGC	4984
29	H55_(- 25)-4	CATCTGAACATTTGGTCCTTT GCAGGGTG	4193	CACCCTGCAAAGGACCAAATG TTCAGATG	4985
29	H55_(- 24)-5	ATCTGAACATTTGGTCCTTTG CAGGGTGA	4194	TCACCCTGCAAAGGACCAAAT GTTTCAGAT	4986

[Таблица 6-35]

29	H55_(-23)-6	TCTGAACATTTGGTCCTTTGC AGGGTGAG	4195	CTCACCCCTGCAAAGGACCAAA TGTTTCAGA	4987
29	H55_(-22)-7	CTGAACATTTGGTCCTTTGCA GGGTGAGT	4196	ACTCACCCCTGCAAAGGACCAA ATGTTTCAG	4988
29	H55_(-21)-8	TGAACATTTGGTCCTTTGCAG GGTGAGTG	4197	CACTCACCCCTGCAAAGGACCA AATGTTCA	4989
29	H55_(-20)-9	GAACATTTGGTCCTTTGCAGG GTGAGTGA	4198	TCACTCACCCCTGCAAAGGACC AAATGTTT	4990
29	H55_(-19)-10	AACATTTGGTCCTTTGCAGGG TGAGTGAG	4199	CTCACTCACCCCTGCAAAGGAC CAAATGTT	4991
29	H55_(-18)-11	ACATTTGGTCCTTTGCAGGGT GAGTGAGC	4200	GCTCACTCACCCCTGCAAAGGA CCAAATGT	4992
29	H55_(-17)-12	CATTTGGTCCTTTGCAGGGTG AGTGAGCG	4201	CGCTCACTCACCCCTGCAAAGG ACCAAATG	4993
29	H55_(-16)-13	ATTTGGTCCTTTGCAGGGTGA GTGAGCGA	4202	TCGCTCACTCACCCCTGCAAAG GACCAAAT	4994
29	H55_(-15)-14	TTTGGTCCTTTGCAGGGTGAG TGAGCGAG	4203	CTCGCTCACTCACCCCTGCAAA GGACCAAA	4995
29	H55_(-14)-15	TTGGTCCTTTGCAGGGTGAGT GAGCGAGA	4204	TCTCGCTCACTCACCCCTGCAA AGGACCAA	4996
29	H55_(-13)-16	TGGTCCTTTGCAGGGTGAGTG AGCGAGAG	4205	CTCTCGCTCACTCACCCCTGCA AAGGACCA	4997
29	H55_(-12)-17	GGTCCTTTGCAGGGTGAGTGA GCGAGAGG	4206	CCTCTCGCTCACTCACCCCTGC AAAGGACC	4998
29	H55_(-11)-18	GTCTTTGCAGGGTGAGTGAG CGAGAGGC	4207	GCCTCTCGCTCACTCACCCCTG CAAAGGAC	4999
29	H55_(-10)-19	TCCTTTGCAGGGTGAGTGAGC GAGAGGCT	4208	AGCCTCTCGCTCACTCACCCCT GCAAAGGA	5000
29	H55_(-9)-20	CCTTTGCAGGGTGAGTGAGCG AGAGGCTG	4209	CAGCCTCTCGCTCACTCACCC TGCAAAGG	5001
29	H55_(-8)-21	CTTTGCAGGGTGAGTGAGCGA GAGGCTGC	4210	GCAGCCTCTCGCTCACTCACCC CTGCAAAG	5002
29	H55_(-7)-22	TTTGAGGGTGAGTGAGCGAG AGGCTGCT	4211	AGCAGCCTCTCGCTCACTCAC CCTGCAAA	5003
29	H55_(-6)-23	TTGCAGGGTGAGTGAGCGAGA GGCTGCTT	4212	AAGCAGCCTCTCGCTCACTCA CCCTGCAA	5004

[Таблица 6-36]

29	H55_(-5)- 24	TGCAGGGTGAGTGAGCGAGAG GCTGCTTT	4213	AAAGCAGCCTCTCGTCACTC ACCCTGCA	5005
29	H55_(-4)- 25	GCAGGGTGAGTGAGCGAGAGG CTGCTTTG	4214	CAAAGCAGCCTCTCGTCACT CACCTGCG	5006
29	H55_(-3)- 26	CAGGGTCAGTGAGCGAGAGGC TGCTTTGG	4215	CCAAAGCAGCCTCTCGTCACT TCACCCTG	5007
29	H55_(-2)- 27	AGGGTGAGTGAGCGAGAGGCT GCTTTGGA	4216	TCCAAAGCAGCCTCTCGTCA CTCACCTT	5008
29	H55_(-1)- 28	GGGTGAGTGAGCGAGAGGCTG CTTTGGA	4217	TTCCAAAGCAGCCTCTCGTCT ACTACCC	5009
29	H55_1-29	GGTGAGTGAGCGAGAGGCTGC TTTGAAG	4218	CTTCCAAAGCAGCCTCTCGCT CACTCACC	5010
29	H55_2-30	GTGAGTGAGCGAGAGGCTGCT TTGAAGA	4219	TCTTCCAAAGCAGCCTCTCGC TCACTCAC	5011
29	H55_3-31	TGAGTGAGCGAGAGGCTGCTT TGAAGAA	4220	TTCTTCCAAAGCAGCCTCTCG CTCACTCA	5012
29	H55_4-32	GAGTGAGCGAGAGGCTGCTTT GGAAGAAA	4221	TTTCTTCCAAAGCAGCCTCTC GCTCACTC	5013
29	H55_5-33	AGTGAGCGAGAGGCTGCTTTG GAAGAAAC	4222	GTTTCTTCCAAAGCAGCCTCT CGCTCACT	5014
29	H55_6-34	GTGAGCGAGAGGCTGCTTTGG AAGAAACT	4223	AGTTTCTTCCAAAGCAGCCTC TCGCTCAC	5015
29	H55_7-35	TGAGCGAGAGGCTGCTTTGGA AGAAACTC	4224	GAGTTCTTCCAAAGCAGCCT CTCGCTCA	5016
29	H55_8-36	GAGCGAGAGGCTGCTTTGGA GAAACTCA	4225	TGAGTTCTTCCAAAGCAGCC TCTCGCTC	5017
29	H55_9-37	AGCGAGAGGCTGCTTTGGAAG AAACTCAT	4226	ATGAGTTTCTTCCAAAGCAGC CTCTCGCT	5018
29	H55_10-38	GCGAGAGGCTGCTTTGGAAGA AACTCATA	4227	TATGAGTTTCTTCCAAAGCAG CCTCTCGC	5019
29	H55_11-39	CGAGAGGCTGCTTTGGAAGAA ACTCATAG	4228	CTATGAGTTTCTTCCAAAGCA GCCTCTCG	5020
29	H55_12-40	GAGAGGCTGCTTTGGAAGAAA CTCATAGA	4229	TCTATGAGTTTCTTCCAAAGC AGCCTCTC	5021
29	H55_13-41	AGAGGCTGCTTTGGAAGAAAC TCATAGAT	4230	ATCTATGAGTTTCTTCCAAAG CAGCCTCT	5022

[Таблица 6-37]

29	H55_14-42	GAGGCTGCTTTGGAAGAAACT CATAGATT	4231	AATCTATGAGTTTCTTCCAAA GCAGCCTC	5023
29	H55_15-43	AGGCTGCTTTGGAAGAAACTC ATAGATTA	4232	TAATCTATGAGTTTCTTCCAA AGCAGCCT	5024
29	H55_16-44	GGCTGCTTTGGAAGAAACTCA TAGATTAC	4233	GTAATCTATGAGTTTCTTCCA AAGCAGCC	5025
29	H55_17-45	GCTGCTTTGGAAGAAACTCAT AGATTACT	4234	AGTAATCTATGAGTTTCTTCC AAAGCAGC	5026
29	H55_18-46	CTGCTTTGGAAGAAACTCATA GATTACTG	4235	CAGTAATCTATGAGTTTCTTC CAAAGCAG	5027
29	H55_19-47	TGCTTTGGAAGAAACTCATAG ATTACTGC	4236	GCAGTAATCTATGAGTTTCTT CCAAAGCA	5028
29	H55_20-48	GCTTTGGAAGAAACTCATAGA TTACTGCA	4237	TGCAGTAATCTATGAGTTTCT TCCAAAGC	5029
29	H55_21-49	CTTTGGAAGAAACTCATAGAT TACTGCAA	4238	TTGCAGTAATCTATGAGTTTC TTCCAAAG	5030
29	H55_22-50	TTTGAAGAAACTCATAGATT ACTGCAAC	4239	GTTGCAGTAATCTATGAGTTT CTTCCAAA	5031
29	H55_23-51	TTGGAAGAAACTCATAGATTA CTGCAACA	4240	TGTTGCAGTAATCTATGAGTT TCTTCCAA	5032
29	H55_24-52	TGGAAGAAACTCATAGATTAC TGCAACAG	4241	CTGTTGCAGTAATCTATGAGT TTCTTCCA	5033
30	H55_(- 33)-(-4)	AATAATTGCATCTGAACATTT GGTCCTTTG	4242	CAAAGGACCAAATGTTTCAGAT GCAATTATT	5034
30	H55_(- 32)-(-3)	ATAATTGCATCTGAACATTTG GTCCTTTGC	4243	GCAAAGGACCAAATGTTTCAGA TGCAATTAT	5035
30	H55_(- 31)-(-2)	TAATTGCATCTGAACATTTGG TCCTTTGCA	4244	TGCAAAGGACCAAATGTTTCAG ATGCAATTA	5036
30	H55_(- 30)-(-1)	AATTGCATCTGAACATTTGGT CCTTTGCA	4245	CTGCAAAGGACCAAATGTTCA GATGCAATT	5037
30	H55_(- 29)-1	ATTGCATCTGAACATTTGGTC CTTTGCAGG	4246	CCTGCAAAGGACCAAATGTTTC AGATGCAAT	5038
30	H55_(- 28)-2	TTGCATCTGAACATTTGGTCC TTTGCAAGG	4247	CCCTGCAAAGGACCAAATGTT CAGATGCAA	5039
30	H55_(- 27)-3	TGCATCTGAACATTTGGTCCT TTGCAGGGT	4248	ACCCTGCAAAGGACCAAATGT TCAGATGCA	5040

[Таблица 6-38]

30	H55_(- 26)-4	GCATCTGAACATTTGGTCCTT TGCAGGGTG	4249	CACCCTGCAAAGGACCAAATG TTCAGATGC	5041
30	H55_(- 25)-5	CATCTGAACATTTGGTCCTTT GCAGGGTGA	4250	TCACCCTGCAAAGGACCAAAT GTTTCAGATG	5042
30	H55_(- 24)-6	ATCTGAACATTTGGTCCTTTG CAGGGTGAG	4251	CTCACCTGCAAAGGACCAAA TGTTTCAGAT	5043
30	H55_(- 23)-7	TCTGAACATTTGGTCCTTTGC AGGGTGAGT	4252	ACTCACCTGCAAAGGACCAA ATGTTTCAGA	5044
30	H55_(- 22)-8	CTGAACATTTGGTCCTTTGCA GGGTGAGTG	4253	CACTCACCTGCAAAGGACCA AATGTTTCAG	5045
30	H55_(- 21)-9	TGAACATTTGGTCCTTTGCAG GGTGAGTGA	4254	TCACTCACCTGCAAAGGACC AAATGTTCA	5046
30	H55_(- 20)-10	GAACATTTGGTCCTTTGCAGG GTGAGTGAG	4255	CTCACTCACCTGCAAAGGAC CAAATGTTTC	5047
30	H55_(- 19)-11	AACATTTGGTCCTTTGCAGGG TGAGTGAGC	4256	GCTCACTCACCTGCAAAGGA CCAAATGTT	5048
30	H55_(- 18)-12	ACATTTGGTCCTTTGCAGGGT GAGTGAGCG	4257	CGCTCACTCACCTGCAAAGG ACCAAATGT	5049
30	H55_(- 17)-13	CATTTGGTCCTTTGCAGGGTG AGTGAGCGA	4258	TCGCTCACTCACCTGCAAAG GACCAAATG	5050
30	H55_(- 16)-14	ATTTGGTCCTTTGCAGGGTGA GTGAGCGAG	4259	CTCGCTCACTCACCTGCAAA GGACCAAAT	5051
30	H55_(- 15)-15	TTTGGTCCTTTGCAGGGTGAG TGAGCGAGA	4260	TCTCGCTCACTCACCTGCAA AGGACCAAA	5052
30	H55_(- 14)-16	TTGGTCCTTTGCAGGGTGAGT GAGCGAGAG	4261	CTCTCGCTCACTCACCTGCA AAGGACCAA	5053
30	H55_(- 13)-17	TGGTCCTTTGCAGGGTGAGTG AGCGAGAGG	4262	CCTCTCGCTCACTCACCTGC AALGGACCA	5054
30	H55_(- 12)-18	GGTCCTTTGCAGGGTGAGTGA GCGAGAGGC	4263	GCCTCTCGCTCACTCACCTG CAAAGGACC	5055
30	H55_(- 11)-19	GTCCTTTGCAGGGTGAGTGAG CGAGAGGCT	4264	AGCCTCTCGCTCACTCACCT GCAAAGGAC	5056
30	H55_(- 10)-20	TCCTTTGCAGGGTGAGTGAGC GAGAGGCTG	4265	CAGCCTCTCGCTCACTCACCC TGCAAAGGA	5057
30	H55_(-9)- 21	CCTTTGCAGGGTGAGTGAGCG AGAGGCTGC	4266	GCAGCCTCTCGCTCACTCACC CTGCAAAGG	5058

[Таблица 6-39]

30	H55_(-8)- 22	CTTGCAGGGTGAGTGAGCGA GAGGCTGCT	4267	AGCAGCCTCTCGCTCACTCAC CCTGCAAAG	5059
30	H55_(-7)- 23	TTTGCAGGGTGAGTGAGCGAG AGGCTGCTT	4268	AAGCAGCCTCTCGCTCACTCA CCCTGCAA	5060
30	H55_(-6)- 24	TTGCAGGGTGAGTGAGCGAGA GGCTGCTTT	4269	AAAGCAGCCTCTCGCTCACTC ACCCTGCAA	5061
30	H55_(-5)- 25	TGCAGGGTGAGTGAGCGAGAG GCTGCTTTG	4270	CAAAGCAGCCTCTCGCTCACT CACCTGCA	5062
30	H55_(-4)- 26	GCAGGGTGAGTGAGCGAGAGG CTGCTTTGG	4271	CCAAAGCAGCCTCTCGCTCAC TCACCCTGC	5063
30	H55_(-3)- 27	CAGGGTGAGTGAGCGAGAGGC TGCTTTGGA	4272	TCCAAAGCAGCCTCTCGCTCA CTCACCTG	5064
30	H55_(-2)- 28	AGGGTGAGTGAGCGAGAGGCT GCTTTGGAA	4273	TCCAAAGCAGCCTCTCGCTC ACTCACCT	5065
30	H55_(-1)- 29	GGGTGAGTGAGCGAGAGGCTG CTTTGGAAG	4274	CTTCAAAGCAGCCTCTCGCT CACTCACCC	5066
30	H55_1-30	GGTGAAGTGAGCGAGAGGCTGC TTTGAAGA	4275	TCTTCAAAGCAGCCTCTCGC TCACTCAC	5067
30	H55_2-31	GTGAGTGAGCGAGAGGCTGCT TTGGAAGAA	4276	TTCTTCAAAGCAGCCTCTCG CTCACTCAC	5068
30	H55_3-32	TGAGTGAGCGAGAGGCTGCTT TGGAAGAAA	4277	TTTCTTCAAAGCAGCCTCTC GCTCACTCA	5069
30	H55_4-33	GAGTGAGCGAGAGGCTGCTTT GGAAGAAAC	4278	GTTTCTTCAAAGCAGCCTCT CGCTCACTC	5070
30	H55_5-34	AGTGAGCGAGAGGCTGCTTTG GAAGAAACT	4279	AGTTTCTTCAAAGCAGCCTC TCGCTCACT	5071
30	H55_6-35	GTGAGCGAGAGGCTGCTTTGG AAGAAACTC	4280	GAGTTTCTTCAAAGCAGCCT CTCGCTCAC	5072
30	H55_7-36	TGAGCGAGAGGCTGCTTTGGA AGAAACTCA	4281	TGAGTTTCTTCAAAGCAGCC TCTCGCTCA	5073
30	H55_8-37	GAGCGAGAGGCTGCTTTGGA GAAACTCAT	4282	ATGAGTTTCTTCAAAGCAGC CTCTCGCTC	5074
30	H55_9-38	AGCGAGAGGCTGCTTTGGAAG AAACTCATA	4283	TATGAGTTTCTTCAAAGCAG CCTCTCGCT	5075
30	H55_10-39	GCGAGAGGCTGCTTTGGAAGA AACTCATAG	4284	CTATGAGTTTCTTCAAAGCA GCCTCTCGC	5076

[Таблица 6-40]

30	H55_11-40	CGAGAGGCTGCTTTGGAAGAA ACTCATAGA	4285	TCTATGAGTTTCTTCCAAAGC AGCCTCTCG	5077
30	H55_12-41	GAGAGGCTGCTTTGGAAGAAA CTCATAGAT	4286	ATCTATGAGTTTCTTCCAAAG CAGCCTCTC	5078
30	H55_13-42	AGAGGCTGCTTTGGAAGAAAC TCATAGATT	4287	AATCTATGAGTTTCTTCCAAA GCAGCCTCT	5079
30	H55_14-43	GAGGCTGCTTTGGAAGAAACT CATAGATTA	4288	TAATCTATGAGTTTCTTCCAA AGCAGCCTC	5080
30	H55_15-44	AGGCTGCTTTGGAAGAAACTC ATAGATTAC	4289	GTAATCTATGAGTTTCTTCCA AAGCAGCCT	5081
30	H55_16-45	GGCTGCTTTGGAAGAAACTCA TAGATTACT	4290	AGTAATCTATGAGTTTCTTCC AAAGCAGCC	5082
30	H55_17-46	GCTGCTTTGGAAGAAACTCAT AGATTACTG	4291	CAGTAATCTATGAGTTTCTTC CAAAGCAGC	5083
30	H55_18-47	CTGCTTTGGAAGAAACTCATA GATTACTGC	4292	GCAGTAATCTATGAGTTTCTT CCAAAGCAG	5084
30	H55_19-48	TGCTTTGGAAGAAACTCATAG ATTACTGCA	4293	TGCAGTAATCTATGAGTTTCT TCCAAAGCA	5085
30	H55_20-49	GCTTTGGAAGAAACTCATAGA TTACTGCAA	4294	TTGCAGTAATCTATGAGTTTC TTCCAAAGC	5086
30	H55_21-50	CTTTGGAAGAAACTCATAGAT TACTGCAAC	4295	GTTGCAGTAATCTATGAGTTT CTTCCAAAG	5087
30	H55_22-51	TTTGAAGAAACTCATAGATT ACTGCAACA	4296	TGTTGCAGTAATCTATGAGTT TCTTCCAAA	5088
30	H55_23-52	TTGGAAGAAACTCATAGATTA CTGCAACAG	4297	CTGTTGCAGTAATCTATGAGT TTCTTCCAA	5089
30	H55_24-53	TGGAAGAAACTCATAGATTAC TGCAACAGT	4298	ACTGTTGCAGTAATCTATGAG TTTCTTCCA	5090

[0100]

В одном варианте осуществления изобретения, второй антисмысловый олигомер согласно изобретению содержит последовательность оснований, комплементарную:

(a) любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 3507-4298;

(b) последовательности оснований, которая гибридизуется в жестких условиях с последовательностью оснований, комплементарной любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 3507 4298;

(c) последовательности оснований, которая по меньшей мере на 85% идентична любой одной последовательностью оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 3507-4298, и имеет длину в пределах $\pm 15\%$ длины любой выбранной последовательности оснований; или

(d) частичной последовательности оснований любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из последовательностей оснований (a), (b) и (c).

[0101]

В данном случае, последовательность оснований (с) представляет собой мутантный тип последовательности оснований (а), и примеры такого мутантного типа также включают:

(с-1) последовательность оснований, которая по меньшей мере на 85% идентична любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 3507-4298, и имеет длину в пределах $\pm 15\%$ длины любой одной выбранной последовательности оснований,

(с-2) последовательность оснований, которая по меньшей мере на 86% идентична любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 3507-4298, и имеет длину в пределах $\pm 14\%$ длины любой одной выбранной последовательности оснований,

(с-3) последовательность оснований, которая по меньшей мере на 87% идентична любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 3507-4298, и имеет длину в пределах $\pm 13\%$ длины любой одной выбранной последовательности оснований,

(с-4) последовательность оснований, которая по меньшей мере на 88% идентична любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 3507-4298, и имеет длину в пределах $\pm 12\%$ длины любой одной выбранной последовательности оснований,

(с-5) последовательность оснований, которая по меньшей мере на 89% идентична любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 3507-4298, и имеет длину в пределах $\pm 11\%$ длины любой одной выбранной последовательности оснований,

(с-6) последовательность оснований, которая по меньшей мере на 90% идентична любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 3507-4298, и имеет длину в пределах $\pm 10\%$ длины любой одной выбранной последовательности оснований,

(с-7) последовательность оснований, которая по меньшей мере на 91% идентична любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 3507-4298, и имеет длину в пределах $\pm 9\%$ длины любой одной выбранной последовательности оснований,

(с-8) последовательность оснований, которая по меньшей мере на 92% идентична любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 3507-4298, и имеет длину в пределах $\pm 8\%$ длины любой одной выбранной последовательности оснований,

(с-9) последовательность оснований, которая по меньшей мере на 93% идентична любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 3507-4298, и имеет длину в пределах $\pm 7\%$ длины любой одной выбранной последовательности оснований,

(с-10) последовательность оснований, которая по меньшей мере на 94% идентична любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 3507-4298, и имеет длину в пределах $\pm 6\%$ длины любой одной выбранной последовательности оснований,

(с-11) последовательность оснований, которая по меньшей мере на 95% идентична любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 3507-4298, и имеет длину в пределах $\pm 5\%$ длины любой одной выбранной последовательности оснований,

(с-12) последовательность оснований, которая по меньшей мере на 96% идентична любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 3507-4298, и имеет длину в пределах $\pm 4\%$ длины любой одной выбранной последовательности оснований,

(с-13) последовательность оснований, которая по меньшей мере на 97% идентична любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 3507-4298, и имеет длину в пределах $\pm 3\%$ длины любой одной выбранной последовательности оснований,

(с-14) последовательность оснований, которая по меньшей мере на 98% идентична любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 3507-4298, и имеет длину в пределах $\pm 2\%$ длины любой одной выбранной последовательности оснований,

(с-15) последовательность оснований, которая по меньшей мере на 99% идентична любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 3507-4298, и имеет длину в пределах $\pm 1\%$ длины любой одной выбранной последовательности оснований, и

(с-16) последовательность оснований, которая по меньшей мере на 99,5% идентична любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 3507-4298, и имеет длину в пределах $\pm 0,5\%$ длины любой одной выбранной последовательности оснований,

[0102]

В одном варианте осуществления изобретения, второй антисмысловый олигомер согласно изобретению содержит, или состоит из нее:

(а) любую одну последовательность оснований, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 4299-5090; или

(b) последовательность оснований, которая по меньшей мере на 85% идентична любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 4299-5090, и имеет длину в пределах $\pm 15\%$ длины любой выбранной последовательности оснований.

[0103]

В данном случае, последовательность оснований (b) представляет собой мутантный тип последовательности оснований (a), и примеры такого мутантного типа также

последовательности оснований,

(b-11) последовательность оснований, которая по меньшей мере на 95% идентична любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 4299-5090, и имеет длину в пределах $\pm 5\%$ длины любой выбранной последовательности оснований,

(b-12) последовательность оснований, которая по меньшей мере на 96% идентична любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 4299-5090, и имеет длину в пределах $\pm 4\%$ длины любой выбранной последовательности оснований,

(b-13) последовательность оснований, которая по меньшей мере на 97% идентична любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 4299-5090, и имеет длину в пределах $\pm 3\%$ длины любой выбранной последовательности оснований,

(b-14) последовательность оснований, которая по меньшей мере на 98% идентична любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 4299-5090, и имеет длину в пределах $\pm 2\%$ длины любой выбранной последовательности оснований,

(b-15) последовательность оснований, которая по меньшей мере на 99% идентична любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 4299-5090, и имеет длину в пределах $\pm 1\%$ длины любой выбранной последовательности оснований, и

(b-16) последовательность оснований, которая по меньшей мере на 99,5% идентична любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 4299-5090, и имеет длину в пределах $\pm 0,5\%$ длины любой выбранной последовательности оснований.

[0104]

В одном варианте осуществления изобретения, второй антисмысловый олигомер согласно изобретению содержит, или состоит из нее, любую одну последовательность оснований, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID No: 4299-5090.

[0105]

В одном варианте осуществления изобретения, второй антисмысловый олигомер согласно изобретению содержит, или состоит из нее, любую одну последовательность оснований, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 4698, 4702, 4752, 4923, 4926, 4936, 4950 и 4977.

[0106]

В нижеследующей Таблице 7 показаны примеры последовательности-мишени третьего антисмыслового олигомера согласно изобретению и комплементарной ему последовательности (антисмысловой последовательности).

[Таблица 7-1]

Таблица 7

Длина	Сайт-мишень	Последовательность –мишень	SEQ ID NO:	Антисмысловая последовательность (5' - 3')	SEQ ID NO:
15	H4E_16 9-183	AAAAAGAGGTAGGGC	1603	GCCCTACCTCTTTT	255 5
15	H4E_17 0-184	AAAAGAGGTAGGGCG	1604	CGCCCTACCTCTTTT	255 6
15	H4E_17 1-185	AAAGAGGTAGGGCGA	1605	TCGCCCTACCTCTTT	255 7
15	H4E_17 2-186	AAGAGGTAGGGCGAC	1606	GTCGCCCTACCTCTT	255 8
15	H4E_17 3-187	AGAGGTAGGGCGACA	1607	TGTCGCCCTACCTCT	255 9
15	H4E_17 4-188	GAGGTAGGGCGACAG	1608	CTGTCGCCCTACCTC	256 0

[Таблица 7-2]

15	H45_17 5-189	AGGTAGGGCGACAGA	1609	TCTGTGCCCTACCT	256 1
15	H45_17 6-190	GGTAGGGCGACAGAT	1610	ATCTGTGCCCTACC	256 2
15	H45_17 7-191	GTAGGGCGACAGATC	1611	GATCTGTGCCCTAC	256 3
15	H45_17 8-192	TAGGGCGACAGATCT	1612	AGATCTGTGCCCTA	256 4
15	H45_17 9-193	AGGGCGACAGATCTA	1613	TAGATCTGTGCCCT	256 5
15	H45_18 0-194	GGGCGACAGATCTAA	1614	TTAGATCTGTGCC	256 6
15	H45_18 1-195	GGCGACAGATCTAAT	1615	ATTAGATCTGTGCC	256 7
15	H45_18 2-196	GCGACAGATCTAATA	1616	TATTAGATCTGTCC	256 8
15	H45_18 3-197	CGACAGATCTAATAG	1617	CTATTAGATCTGTCC	256 9
15	H45_18 4-198	GACAGATCTAATAGG	1618	CCTATTAGATCTGTC	257 0
15	H45_18 5-199	ACAGATCTAATAGGA	1619	TCCTATTAGATCTGT	257 1
15	H45_18 6-200	CAGATCTAATAGGAA	1620	TTCCTATTAGATCTG	257 2
15	H45_18 7-201	AGATCTAATAGGAAT	1621	ATTCCTATTAGATCT	257 3
15	H45_18 8-202	GATCTAATAGGAATG	1622	CATTCCTATTAGATC	257 4
15	H45_18 9-203	ATCTAATAGGAATGA	1623	TCATTCCTATTAGAT	257 5
15	H45_19 0-204	TCTAATAGGAATGAA	1624	TTCATTCCTATTAGA	257 6
15	H45_19 1-205	CTAATAGGAATGAAA	1625	TTTCATTCCTATTAG	257 7
15	H45_19 2-206	TAATAGGAATGAAAA	1626	TTTCATTCCTATTA	257 8

[Таблица 7-3]

15	H45_19 3-207	AATAGGAATGAAAAC	1627	GTTTTTCATTCCATT	257 9
15	H45_19 4-208	ATAGGAATGAAAACA	1628	TGTTTTTCATTCCAT	258 0
15	H45_19 5-209	TAGGAATGAAAACAT	1629	ATGTTTTTCATTCCTA	258 1
15	H45_19 6-210	AGGAATGAAAACATT	1630	AATGTTTTTCATTCCCT	258 2
15	H45_19 7-211	GGAATGAAAACATTT	1631	AAATGTTTTTCATTCC	258 3
15	H45_19 8-212	GAATGAAAACATTTT	1632	AAAAATGTTTTTCATTC	258 4
15	H45_19 9-213	AATGAAAACATTTTA	1633	TAAAATGTTTTTCATT	258 5
15	H45_20 0-214	ATGAAAACATTTTAG	1634	CTAAAATGTTTTCAT	258 6
15	H45_20 1-215	TGAAAACATTTTAGC	1635	GCTAAAATGTTTTCA	258 7
15	H45_20 2-216	GAAAACATTTTAGCA	1636	TGCTAAAATGTTTTC	258 8
15	H45_20 3-217	AAAACATTTTAGCAG	1637	CTGCTAAAATGTTTT	258 9
15	H45_20 4-218	AAACATTTTAGCAGA	1638	TCTGCTAAAATGTTT	259 0
15	H45_20 5-219	AACATTTTAGCAGAC	1639	GTCTGCTAAAATGTT	259 1
15	H45_20 6-220	ACATTTTAGCAGACT	1640	ACTCTGCTAAAATGT	259 2
15	H45_20 7-221	CATTTTAGCAGACTT	1641	AAGTCIGCTAAAATG	259 3
15	H45_20 8-222	ATTTTAGCAGACTTT	1642	AAAGTCIGCTAAAAT	259 4
15	H45_20 9-223	TTTTAGCAGACTTTT	1643	AAAAGTCIGCTAAAA	259 5
15	H45_21 0-224	TTTAGCAGACTTTTT	1644	AAAAAGTCIGCTAAA	259 6

[Таблица 7-4]

15	H45_21 1-225	TTAGCAGACTTTTAA	1645	TAAAAAGTCTGCTAA	259 7
15	H45_21 2-226	TAGCAGACTTTTAA	1646	TTAAAAAGTCTGCTA	259 8
15	H45_21 3-227	AGCAGACTTTTAAAG	1647	CTTAAAAAGTCTGCT	259 9
15	H45_21 4-228	GCAGACTTTTAAAGC	1648	GCTTAAAAAGTCTGC	260 0
15	H45_21 5-229	CAGACTTTTAAAGCT	1649	AGCTTAAAAAGTCTG	260 1
15	H45_21 6-230	AGACTTTTAAAGCTT	1650	AAGCTTAAAAAGTCT	260 2
15	H45_21 7-231	GACTTTTAAAGCTTT	1651	AAAGCTTAAAAAGTC	260 3
15	H45_21 8-232	ACTTTTAAAGCTTTC	1652	GAAAGCTTAAAAAGT	260 4
15	H45_21 9-233	CTTTTAAAGCTTCT	1653	AGAAAGCTTAAAAAG	260 5
15	H45_22 0-234	TTTTTAAAGCTTCTT	1654	AAGAAAGCTTAAAAA	260 6
16	H45_16 8-183	AAAAAAGAGGTAGGGC	1655	GCCCTACCTCTTTTT	260 7
16	H45_16 9-184	AAAAAAGAGGTAGGGCG	1656	CGCCCTACCTCTTTTT	260 8
16	H45_17 0-185	AAAAAAGAGGTAGGGCGA	1657	TCGCCCTACCTCTTTT	260 9
16	H45_17 1-186	AAAGAGGTAGGGCGAC	1658	GTCGCCCTACCTCTTT	261 0
16	H45_17 2-187	AAGAGGTAGGGCGACA	1659	TGTCGCCCTACCTCTT	261 1
16	H45_17 3-188	AGAGGTAGGGCGACAG	1660	CTGTGCCCTACCTCT	261 2
16	H45_17 4-189	GAGGTAGGGCGACAGA	1661	TCTGTGCCCTACCTC	261 3
16	H45_17 5-190	AGGTAGGGCGACAGAT	1662	ATCTGTGCCCTACCT	261 4

[Таблица 7-5]

16	H45_17 6-191	GGTAGGGCCACAGATC	1663	GATCTGTCGCCCTACC	261 5
16	H45_17 7-192	GTAGGGCGACAGATCT	1664	AGATCTGTCGCCCTAC	261 6
16	H45_17 8-193	TAGGGCGACAGATCTA	1665	TAGATCTGTCGCCCTA	261 7
16	H45_17 9-194	AGGGCGACAGATCTAA	1666	TTAGATCTGTCGCCCT	261 8
16	H45_18 0-195	GGGCGACAGATCTAAT	1667	ATTAGATCTGTCGCC	261 9
16	H45_18 1-196	GGCGACAGATCTAATA	1668	TATTAGATCTGTCGCC	262 0
16	H45_18 2-197	GCGACAGATCTAATAG	1669	CTATTAGATCTGTCGC	262 1
16	H45_18 3-198	CGACAGATCTAATAGG	1670	CCTATTAGATCTGTCG	262 2
16	H45_18 4-199	GACAGATCTAATAGGA	1671	TCCTATTAGATCTGTC	262 3
16	H45_18 5-200	ACAGATCTAATAGGAA	1672	TTCCTATTAGATCTGT	262 4
16	H45_18 6-201	CAGATCTAATAGGAAT	1673	ATTCCTATTAGATCTG	262 5
16	H45_18 7-202	AGATCTAATAGGAATG	1674	CATTCCTATTAGATCT	262 6
16	H45_18 8-203	GATCTAATAGGAATGA	1675	TCATTCCTATTAGATC	262 7
16	H45_18 9-204	ATCTAATAGGAATGAA	1676	TTCATTCCTATTAGAT	262 8
16	H45_19 0-205	TCTAATAGGAATGAAA	1677	TTTCATTCCTATTAGA	262 9
16	H45_19 1-206	CTAATAGGAATGAAAA	1678	TTTTCATTCCTATTAG	263 0
16	H45_19 2-207	TAATAGGAATGAAAAC	1679	GTTTTCATTCCTATTA	263 1
16	H45_19 3-208	AATAGGAATGAAAACA	1680	TGTTTTCATTCCTATT	263 2

[Таблица 7-6]

16	H45_19 4-209	ATAGGAATGAAAACAT	1681	ATGTTTTTCATTCCTAT	263 3
16	H45_19 5-210	TAGGAATGAAAACATT	1682	AATGTTTTTCATTCCTA	263 4
16	H45_19 6-211	AGGAATGAAAACATTT	1683	AAATGTTTTTCATTCCT	263 5
16	H45_19 7-212	GGAATGAAAACATTTT	1684	AAAATGTTTTTCATTCC	263 6
16	H45_19 8-213	GAATGAAAACATTTTA	1685	TAAAATGTTTTTCATTC	263 7
16	H45_19 9-214	AATGAAAACATTTTAG	1686	CTAAAATGTTTTTCATT	263 8
16	H45_20 0-215	ATGAAAACATTTTAGC	1687	GCTAAAATGTTTTTCAT	263 9
16	H45_20 1-216	TGAAAACATTTTAGCA	1688	TGCTAAAATGTTTTTCA	264 0
16	H45_20 2-217	GAAAACATTTTAGCAG	1689	CTGCTAAAATGTTTTTC	264 1
16	H45_20 3-218	AAAACATTTTAGCAGA	1690	TCTGCTAAAATGTTTT	264 2
16	H45_20 4-219	AAACATTTTAGCAGAC	1691	GTCTGCTAAAATGTTTT	264 3
16	H45_20 5-220	AACATTTTAGCAGACT	1692	AGTCTGCTAAAATGTT	264 4
16	H45_20 6-221	ACATTTTAGCAGACTT	1693	AAGTCTGCTAAAATGT	264 5
16	H45_20 7-222	CATTTTAGCAGACTTT	1694	AAAGTCTGCTAAAATG	264 6
16	H45_20 8-223	ATTTTAGCAGACTTTT	1695	AAAAGTCTGCTAAAAT	264 7
16	H45_20 9-224	TTTTAGCAGACTTTTT	1696	AAAAAGTCTGCTAAAA	264 8
16	H45_21 0-225	TTTAGCAGACTTTTAA	1697	TAAAAAGTCTGCTAAA	264 9
16	H45_21 1-226	TTAGCAGACTTTTAA	1698	TAAAAAGTCTGCTAA	265 0

[Таблица 7-7]

16	H45_21 2-227	TAGCAGACTTTTAAAG	1699	CTTAAAAAGTCTGCTA	265 1
16	H45_21 3-228	AGCAGACTTTTAAAGC	1700	GCTTAAAAAGTCTGCT	265 2
16	H45_21 4-229	GCAGACTTTTAAAGCT	1701	AGCTTAAAAAGTCTGC	265 3
16	H45_21 5-230	CAGACTTTTAAAGCTT	1702	AAGCTTAAAAAGTCTG	265 4
16	H45_21 6-231	AGACTTTTAAAGCTTT	1703	AAAGCTTAAAAAGTCT	265 5
16	H45_21 7-232	GACTTTTAAAGCTTTC	1704	GAAAGCTTAAAAAGTC	265 6
16	H45_21 8-233	ACTTTTAAAGCTTCT	1705	AGAAAGCTTAAAAAGT	265 7
16	H45_21 9-234	CTTTTAAAGCTTCTT	1706	AAGAAAGCTTAAAAAG	265 8
16	H45_22 0-235	TTTTAAAGCTTCTTT	1707	AAAGAAAGCTTAAAAA	265 9
17	H45_16 7-183	AAAAAAGAGGTAGGGC	1708	GCCCTACCTCTTTTTTC	266 0
17	H45_16 8-184	AAAAAAGAGGTAGGGCG	1709	CGCCCTACCTCTTTTT	266 1
17	H45_16 9-185	AAAAAGAGGTAGGGCGA	1710	TCGCCCTACCTCTTTTT	266 2
17	H45_17 0-186	AAAAGAGGTAGGGCGAC	1711	GTCGCCCTACCTCTTTT	266 3
17	H45_17 1-187	AAAGAGGTAGGGCGACA	1712	TGTCGCCCTACCTCTTT	266 4
17	H45_17 2-188	AAGAGGTAGGGCGACAG	1713	CTGTGCCCTACCTCTT	266 5
17	H45_17 3-189	AGAGGTAGGGCGACAGA	1714	TCTGTGCCCTACCTCT	266 6
17	H45_17 4-190	GAGGTAGGGCGACAGAT	1715	ATCTGTGCCCTACCTC	266 7
17	H45_17 5-191	AGGTAGGGCGACAGATC	1716	GATCTGTGCCCTACCT	266 8

[Таблица 7-8]

17	H45_17 6-192	GGTAGGGCGACAGATCT	1717	AGATCTGTCGCCCTACC	266 9
17	H45_17 7-193	GTAGGGCGACAGATCTA	1718	TAGATCTGTCGCCCTAC	267 0
17	H45_17 8-194	TAGGGCGACAGATCTAA	1719	TTAGATCTGTCGCCCTA	267 1
17	H45_17 9-195	AGGGCGACAGATCTAAT	1720	ATTAGATCTGTCGCCCT	267 2
17	H45_18 0-196	GGGCGACAGATCTAATA	1721	TATTAGATCTGTCGCC	267 3
17	H45_18 1-197	GGCGACAGATCTAATAG	1722	CTATTAGATCTGTCGCC	267 4
17	H45_18 2-198	GCGACAGATCTAATAGG	1723	CCTATTAGATCTGTCGC	267 5
17	H45_18 3-199	CGACAGATCTAATAGGA	1724	TCCTATTAGATCTGTCG	267 6
17	H45_18 4-200	GACAGATCTAATAGGAA	1725	TTCCTATTAGATCTGTC	267 7
17	H45_18 5-201	ACAGATCTAATAGGAAT	1726	ATTCCTATTAGATCTGT	267 8
17	H45_18 6-202	CAGATCTAATAGGAATG	1727	CATTCCTATTAGATCTG	267 9
17	H45_18 7-203	AGATCTAATAGGAATGA	1728	TCATTCCTATTAGATCT	268 0
17	H45_18 8-204	GATCTAATAGGAATGAA	1729	TTCATTCCTATTAGATC	268 1
17	H45_18 9-205	ATCTAATAGGAATGAAA	1730	TTTCATTCCTATTAGAT	268 2
17	H45_19 0-206	TCTAATAGGAATGAAAA	1731	TTTTCATTCCTATTAGA	268 3
17	H45_19 1-207	CTAATAGGAATGAAAAC	1732	GTTTCATTCCTATTAG	268 4
17	H45_19 2-208	TAATAGGAATGAAAACA	1733	TGTTTTCATTCCTATTA	268 5
17	H45_19 3-209	AATAGGAATGAAAACAT	1734	ATGTTTTCATTCCTATT	268 6

[Таблица 7-9]

17	H45_19 4-210	ATAGGAATGAAAACATT	1735	AATGTTTTCATTCCTAT	268 7
17	H45_19 5-211	TAGGAATGAAAACATTT	1736	AAATGTTTTCATTCCTA	268 8
17	H45_19 6-212	AGGAATGAAAACATTTT	1737	AAAATGTTTTCATTCCT	268 9
17	H45_19 7-213	GGAATGAAAACATTTTA	1738	TAAAATGTTTTCATTC	269 0
17	H45_19 8-214	GAATGAAAACATTTTAG	1739	CTAAAATGTTTTCATTC	269 1
17	H45_19 9-215	AATGAAAACATTTTAGC	1740	GCTAAAATGTTTTCATT	269 2
17	H45_20 0-216	ATGAAAACATTTTAGCA	1741	TGCTAAAATGTTTTCAT	269 3
17	H45_20 1-217	TGAAAACATTTTAGCAG	1742	CTGCTAAAATGTTTTCA	269 4
17	H45_20 2-218	GAAAACATTTTAGCAGA	1743	TCTGCTAAAATGTTTTC	269 5
17	H45_20 3-219	AAAACATTTTAGCAGAC	1744	GTCTGCTAAAATGTTTT	269 6
17	H45_20 4-220	AAACATTTTAGCAGACT	1745	AGTCTGCTAAAATGTTT	269 7
17	H45_20 5-221	AACATTTTAGCAGACTT	1746	AAGTCTGCTAAAATGTT	269 8
17	H45_20 6-222	ACATTTTAGCAGACTTT	1747	AAAGTCTGCTAAAATGT	269 9
17	H45_20 7-223	CATTTTAGCAGACTTTT	1748	AAAAGTCTGCTAAAATG	270 0
17	H45_20 8-224	ATTTTAGCAGACTTTTT	1749	AAAAAGTCTGCTAAAAT	270 1
17	H45_20 9-225	TTTAGCAGACTTTTTA	1750	TAAAAAGTCTGCTAAAA	270 2
17	H45_21 0-226	TTTAGCAGACTTTTTAA	1751	TTAAAAAGTCTGCTAAA	270 3
17	H45_21 1-227	TTAGCAGACTTTTTAAG	1752	CTTAAAAAGTCTGCTAA	270 4

[Таблица 7-10]

17	H45_21 2-228	TAGCAGACTTTTAAAGC	1753	GCTTAAAAAGTCTGCTA	270 5
17	H45_21 3-229	AGCAGACTTTTAAAGCT	1754	AGCTTAAAAAGTCTGCT	270 6
17	H45_21 4-230	GCAGACTTTTAAAGCTT	1755	AAGCTTAAAAAGTCTGC	270 7
17	H45_21 5-231	CAGACTTTTAAAGCTTT	1756	AAAGCTTAAAAAGTCTG	270 8
17	H45_21 6-232	AGACTTTTAAAGCTTTC	1757	GAAAGCTTAAAAAGTCT	270 9
17	H45_21 7-233	GACTTTTAAAGCTTTCT	1758	AGAAAGCTAAAAAGTC	271 0
17	H45_21 8-234	ACTTTTAAAGCTTTCTT	1759	AAGAAAGCTAAAAAGT	271 1
17	H45_21 9-235	CTTTTAAAGCTTTCTTT	1760	AAAGAAAGCTAAAAAG	271 2
17	H45_22 0-236	TTTTTAAAGCTTTCTTTA	1761	TAAAGAAAGCTAAAAA	271 3
18	H45_16 6-183	AGAAAAAGAGGTAGGGC	1762	GCCCTACCTCTTTTTCT	271 4
18	H45_16 7-184	GAAAAAGAGGTAGGGCG	1763	CGCCCTACCTCTTTTTTC	271 5
18	H45_16 8-185	AAAAAGAGGTAGGGCGA	1764	TCGCCCTACCTCTTTTT	271 6
18	H45_16 9-186	AAAAAGAGGTAGGGCGAC	1765	GTCGCCCTACCTCTTTT	271 7
18	H45_17 0-187	AAAAGAGGTAGGGCGACA	1766	TGTCGCCCTACCTCTTT	271 8
18	H45_17 1-188	AAAGAGGTAGGGCGACAG	1767	CTGTCGCCCTACCTCTT	271 9
18	H45_17 2-189	AAGAGGTAGGGCGACAGA	1768	TCTGTCGCCCTACCTCT	272 0
18	H45_17 3-190	AGAGGTAGGGCGACAGAT	1769	ATCTGTCGCCCTACCTCT	272 1
18	H45_17 4-191	GAGGTAGGGCGACAGATC	1770	GATCTGTCGCCCTACCTC	272 2

[Таблица 7-11]

18	H45_17 5-192	AGGTAGGGCGACAGATCT	1771	AGATCTGTCGCCCTACCT	272 3
18	H45_17 6-193	GGTAGGGCGACAGATCTA	1772	TAGATCTGTCGCCCTACC	272 4
18	H45_17 7-194	GTAGGGCGACAGATCTAA	1773	TTAGATCTGTCGCCCTAC	272 5
18	H45_17 8-195	TAGGGCGACAGATCTAAT	1774	ATTAGATCTGTCGCCCTA	272 6
18	H45_17 9-196	AGGGCGACAGATCTAATA	1775	TATTAGATCTGTCGCCCT	272 7
18	H45_18 0-197	GGGCGACAGATCTAATAG	1776	CTATTAGATCTGTCGCC	272 8
18	H45_18 1-198	GGCGACAGATCTAATAGG	1777	CCTATTAGATCTGTCGCC	272 9
18	H45_18 2-199	GCGACAGATCTAATAGGA	1778	TCCTATTAGATCTGTCGC	273 0
18	H45_18 3-200	CGACAGATCTAATAGGAA	1779	TTCCTATTAGATCTGTCG	273 1
18	H45_18 4-201	GACAGATCTAATAGGAAT	1780	ATTCCTATTAGATCTGTC	273 2
18	H45_18 5-202	ACAGATCTAATAGGAATG	1781	CATTCCTATTAGATCTGT	273 3
18	H45_18 6-203	CAGATCTAATAGGAATGA	1782	TCATTCCTATTAGATCTG	273 4
18	H45_18 7-204	AGATCTAATAGGAATGAA	1783	TTCATTCCTATTAGATCT	273 5
18	H45_18 8-205	GATCTAATAGGAATGAAA	1784	TTTCATTCCTATTAGATC	273 6
18	H45_18 9-206	ATCTAATAGGAATGAAAA	1785	TTTTCATTCCTATTAGAT	273 7
18	H45_19 0-207	TCTAATAGGAATGAAAAC	1786	GTTTCATTCCTATTAGA	273 8
18	H45_19 1-208	CTAATAGGAATGAAAACA	1787	TGTTTTCATTCCTATTAG	273 9
18	H45_19 2-209	TAATAGGAATGAAAACAT	1788	ATGTTTTCATTCCTATTA	274 0

[Таблица 7-12]

18	H45_19 3-210	AATAGGAATGAAAACATT	1789	AATGTTTTTCATTCCCTATT	274 1
18	H45_19 4-211	ATAGGAATGAAAACATTT	1790	AAATGTTTTTCATTCCCTAT	274 2
18	H45_19 5-212	TAGGAATGAAAACATTTT	1791	AAAATGTTTTTCATTCCCTA	274 3
18	H45_19 6-213	AGGAATGAAAACATTTTA	1792	TAAAATGTTTTTCATTCCCT	274 4
18	H45_19 7-214	GGAATGAAAACATTTTAG	1793	CTAAAATGTTTTTCATTCC	274 5
18	H45_19 8-215	GAATGAAAACATTTTAGC	1794	GCTAAAATGTTTTTCATTC	274 6
18	H45_19 9-216	AATGAAAACATTTTAGCA	1795	TGCTAAAATGTTTTTCATT	274 7
18	H45_20 0-217	ATGAAAACATTTTAGCAG	1796	CTGCTAAAATGTTTTTCAT	274 8
18	H45_20 1-218	TGAAAACATTTTAGCAGA	1797	TCTGCTAAAATGTTTTCA	274 9
18	H45_20 2-219	GAAAACATTTTAGCAGAC	1798	GTCTGCTAAAATGTTTTC	275 0
18	H45_20 3-220	AAAACATTTTAGCAGACT	1799	AGTCTGCTAAAATGTTTT	275 1
18	H45_20 4-221	AAACATTTTAGCAGACTT	1800	AAGTCTGCTAAAATGTTT	275 2
18	H45_20 5-222	AACATTTTAGCAGACTTT	1801	AAAGTCTGCTAAAATGTT	275 3
18	H45_20 6-223	ACATTTTAGCAGACTTTT	1802	AAAAGTCTGCTAAAATGT	275 4
18	H45_20 7-224	CATTTTAGCAGACTTTTT	1803	AAAAAGTCTGCTAAAATG	275 5
18	H45_20 8-225	ATTTTAGCAGACTTTTTA	1804	TAAAAAGTCTGCTAAAAT	275 6
18	H45_20 9-226	TTTTAGCAGACTTTTTAA	1805	TAAAAAAGTCTGCTAAAA	275 7
18	H45_21 0-227	TTTAGCAGACTTTTTAAG	1806	CTAAAAAAGTCTGCTAAA	275 8

[Таблица 7-13]

18	H45_21 1-228	TTAGCAGACTTTTAAAGC	1807	GCTTAAAAAGTCTGCTAA	275 9
18	H45_21 2-229	TAGCAGACTTTTAAAGCT	1808	AGCTTAAAAAGTCTGCTA	276 0
18	H45_21 3-230	AGCAGACTTTTAAAGCTT	1809	AAGCTTAAAAAGTCTGCT	276 1
18	H45_21 4-231	GCAGACTTTTAAAGCTTT	1810	AAAGCTTAAAAAGTCTGC	276 2
18	H45_21 5-232	CAGACTTTTAAAGCTTTC	1811	GAAAGCTTAAAAAGTCTG	276 3
18	H45_21 6-233	AGACTTTTAAAGCTTTCT	1812	AGAAAGCTTAAAAAGTCT	276 4
18	H45_21 7-234	GACTTTTAAAGCTTTCTT	1813	AAGAAAGCTTAAAAAGTC	276 5
18	H45_21 8-235	ACTTTTAAAGCTTTCTTT	1814	AAAGAAAGCTTAAAAAGT	276 6
18	H45_21 9-236	CTTTTAAAGCTTCTTTA	1815	TAAAGAAAGCTTAAAAAG	276 7
18	H45_22 0-237	TTTTTAAAGCTTCTTTAG	1816	CTAAAGAAAGCTTAAAAA	276 8
19	H45_16 5-183	CAGAAAAAAGAGGTAGGGC	1817	GCCCTACCTCTTTTTCTG	276 9
19	H45_16 6-184	AGAAAAAAGAGGTAGGGCG	1818	CGCCCTACCTCTTTTTCT	277 0
19	H45_16 7-185	GAAAAAAGAGGTAGGGCGA	1819	TCGCCCTACCTCTTTTTTC	277 1
19	H45_16 8-186	AAAAAAGAGGTAGGGCGAC	1820	GTCGCCCTACCTCTTTTTT	277 2
19	H45_16 9-187	AAAAAGAGGTAGGGCGACA	1821	TGTCGCCCTACCTCTTTTT	277 3
19	H45_17 0-188	AAAAGAGGTAGGGCGACAG	1822	CTGTGCCCTACCTCTTTT	277 4
19	H45_17 1-189	AAAGAGGTAGGGCGACAGA	1823	TCTGTGCCCTACCTCTTT	277 5
19	H45_17 2-190	AAGAGGTAGGGCGACAGAT	1824	ATCTGTGCCCTACCTCTT	277 6

[Таблица 7-14]

19	H45_17 3-191	AGAGGTAGGGCGACAGATC	1825	GATCTGTCGCCCTACCTCT	277 7
19	H45_17 4-192	GAGGTAGGGCGACAGATCT	1826	AGATCTGTCGCCCTACCTC	277 8
19	H45_17 5-193	AGGTAGGGCGACAGATCTA	1827	TAGATCTGTCGCCCTACCT	277 9
19	H45_17 6-194	GGTAGGGCGACAGATCTAA	1828	TTAGATCTGTCGCCCTACC	278 0
19	H45_17 7-195	GTAGGGCGACAGATCTAAT	1829	ATTAGATCTGTCGCCCTAC	278 1
19	H45_17 8-196	TAGGGCGACAGATCTAATA	1830	TATTAGATCTGTCGCCCTA	278 2
19	H45_17 9-197	AGGGCGACAGATCTAATAG	1831	CTATTAGATCTGTCGCCCT	278 3
19	H45_18 0-198	GGGCGACAGATCTAATAGG	1832	CCTATTAGATCTGTCGCCC	278 4
19	H45_18 1-199	GCGACAGATCTAATAGGA	1833	TCCTATTAGATCTGTCGCC	278 5
19	H45_18 2-200	GCGACAGATCTAATAGGAA	1834	TTCCCTATTAGATCTGTCGC	278 6
19	H45_18 3-201	CGACAGATCTAATAGGAAT	1835	ATTCCTATTAGATCTGTCG	278 7
19	H45_18 4-202	GACAGATCTAATAGGAATG	1836	CATTCCTATTAGATCTGTC	278 8
19	H45_18 5-203	ACAGATCTAATAGGAATGA	1837	TCATTCCTATTAGATCTGT	278 9
19	H45_18 6-204	CAGATCTAATAGGAATGAA	1838	TTCATTCCTATTAGATCTG	279 0
19	H45_18 7-205	AGATCTAATAGGAATGAAA	1839	TTTCATTCCTATTAGATCT	279 1
19	H45_18 8-206	GATCTAATAGGAATGAAAA	1840	TTTTCATTCCTATTAGATC	279 2
19	H45_18 9-207	ATCTAATAGGAATGAAAAC	1841	GTTTTCATTCCTATTAGAT	279 3
19	H45_19 0-208	TCTAATAGGAATGAAAACA	1842	TGTTTTCATTCCTATTAGA	279 4

[Таблица 7-15]

19	H45_19 1-209	CTAATAGGAATGAAAACAT	1843	ATGTTTTTCATTCCTATTAG	279 5
19	H45_19 2-210	TAATAGGAATGAAAACATT	1844	AATGTTTTTCATTCCTATTA	279 6
19	H45_19 3-211	AATAGGAATGAAAACATTT	1845	AAATGTTTTTCATTCCTATT	279 7
19	H45_19 4-212	ATAGGAATGAAAACATTTT	1846	AAAATGTTTTTCATTCCTAT	279 8
19	H45_19 5-213	TAGGAATGAAAACATTTTA	1847	TAAAATGTTTTTCATTCCTA	279 9
19	H45_19 6-214	AGGAATGAAAACATTTTAG	1848	CTAAAATGTTTTCATTCCT	280 0
19	H45_19 7-215	GGAATGAAAACATTTTAGC	1849	GCTAAAATGTTTTCATTC	280 1
19	H45_19 8-216	GAATGAAAACATTTTAGCA	1850	TGCTAAAATGTTTTCATTC	280 2
19	H45_19 9-217	AATGAAAACATTTTAGCAG	1851	CTGCTAAAATGTTTTCATT	280 3
19	H45_20 0-218	ATGAAAACATTTTAGCAGA	1852	TCTGCTAAAATGTTTTCAT	280 4
19	H45_20 1-219	TGAAAACATTTTAGCAGAC	1853	GTCTGCTAAAATGTTTTCA	280 5
19	H45_20 2-220	GAAAACATTTTAGCAGACT	1854	AGTCTGCTAAAATGTTTTC	280 6
19	H45_20 3-221	AAAACATTTTAGCAGACTT	1855	AAGTCTGCTAAAATGTTTT	280 7
19	H45_20 4-222	AAACATTTTAGCAGACTTT	1856	AAAGTCTGCTAAAATGTTT	280 8
19	H45_20 5-223	AACATTTTAGCAGACTTTT	1857	AAAAGTCTGCTAAAATGTT	280 9
19	H45_20 6-224	ACATTTTAGCAGACTTTTT	1858	AAAAAGTCTGCTAAAATGT	281 0
19	H45_20 7-225	CAITTTTAGCAGACTTTTTA	1859	TAAAAAGTCTGCTAAAATG	281 1
19	H45_20 8-226	ATTTTAGCAGACTTTTTAA	1860	TAAAAAGTCTGCTAAAAT	281 2

[Таблица 7-16]

19	H45_20 9-227	TTTAGCAGACTTTTAAAG	1861	CTTAAAAAGTCTGCTAAAA	281 3
19	H45_21 0-228	TTTAGCAGACTTTTAAAGC	1862	GCTTAAAAAGTCTGCTAAA	281 4
19	H45_21 1-229	TTAGCAGACTTTTAAAGCT	1863	AGCTTAAAAAGTCTGCTAA	281 5
19	H45_21 2-230	TAGCAGACTTTTAAAGCTT	1864	AAGCTTAAAAAGTCTGCTA	281 6
19	H45_21 3-231	AGCAGACTTTTAAAGCTTT	1865	AAAGCTTAAAAAGTCTGCT	281 7
19	H45_21 4-232	GCAGACTTTTAAAGCTTTC	1866	GAAAGCTTAAAAAGTCTGC	281 8
19	H45_21 5-233	CAGACTTTTAAAGCTTTCT	1867	AGAAAGCTTAAAAAGTCTG	281 9
19	H45_21 6-234	AGACTTTTAAAGCTTTCTT	1868	AAGAAAGCTTAAAAAGTCT	282 0
19	H45_21 7-235	GACTTTTAAAGCTTTCTTT	1869	AAAGAAAGCTTAAAAAGTC	282 1
19	H45_21 8-236	ACTTTTAAAGCTTTCTTTA	1870	TAAAGAAAGCTTAAAAAGT	282 2
19	H45_21 9-237	CTTTTAAAGCTTTCTTTAG	1871	CTAAAGAAAGCTTAAAAAG	282 3
19	H45_22 0-238	TTTTAAAGCTTTCTTTAGA	1872	TCTAAAGAAAGCTTAAAAA	282 4
20	H45_16 4-183	ACAGAAAAAGAGGTAGGGC	1873	GCCCTACCTCTTTTTCTGT	282 5
20	H45_16 5-184	CAGAAAAAGAGGTAGGGCG	1874	CGCCCTACCTCTTTTTCTG	282 6
20	H45_16 6-185	AGAAAAAGAGGTAGGGCGA	1875	TCGCCCTACCTCTTTTTCT	282 7
20	H45_16 7-186	GAAAAAGAGGTAGGGCGAC	1876	GTCGCCCTACCTCTTTTTTC	282 8
20	H45_16 8-187	AAAAAGAGGTAGGGCGACA	1877	TGTCGCCCTACCTCTTTTTT	282 9
20	H45_16 9-188	AAAAAGAGGTAGGGCGACAG	1878	CTGTCGCCCTACCTCTTTTT	283 0

[Таблица 7-17]

20	H45_17 0-189	AAAAGAGGTAGGGCGACAGA	1879	TCTGTCGCCCTACCTCTTT	283 1
20	H45_17 1-190	AAAGAGGTAGGGCGACAGAT	1880	ATCTGTCGCCCTACCTCTTT	283 2
20	H45_17 2-191	AAGAGGTAGGGCGACAGATC	1881	GATCTGTCGCCCTACCTCTT	283 3
20	H45_17 3-192	AGAGGTAGGGCGACAGATCT	1882	AGATCTGTCGCCCTACCTCT	283 4
20	H45_17 4-193	GAGGTAGGGCGACAGATCTA	1883	TAGATCTGTCGCCCTACCTC	283 5
20	H45_17 5-194	AGGTAGGGCGACAGATCTAA	1884	TTAGATCTGTCGCCCTACCT	283 6
20	H45_17 6-195	GGTAGGGCGACAGATCTAAT	1885	ATTAGATCTGTCGCCCTACC	283 7
20	H45_17 7-196	GTAGGGCGACAGATCTAATA	1886	TATTAGATCTGTCGCCCTAC	283 8
20	H45_17 8-197	TAGGGCGACAGATCTAATAG	1887	CTATTAGATCTGTCGCCCTA	283 9
20	H45_17 9-198	AGGGCGACAGATCTAATAGG	1888	CCTATTAGATCTGTCGCCCT	284 0
20	H45_18 0-199	GGGCGACAGATCTAATAGGA	1889	TCCTATTAGATCTGTCGCC	284 1
20	H45_18 1-200	GCGACAGATCTAATAGGAA	1890	TTCCTATTAGATCTGTCGCC	284 2
20	H45_18 2-201	GCGACAGATCTAATAGGAAT	1891	ATTCCTATTAGATCTGTCGC	284 3
20	H45_18 3-202	CGACAGATCTAATAGGAATG	1892	CATTCCTATTAGATCTGTCG	284 4
20	H45_18 4-203	GACAGATCTAATAGGAATGA	1893	TCATTCCTATTAGATCTGTC	284 5
20	H45_18 5-204	ACAGATCTAATAGGAATGAA	1894	TTCATTCCTATTAGATCTGT	284 6
20	H45_18 6-205	CAGATCTAATAGGAATGAAA	1895	TTCATTCCTATTAGATCTG	284 7
20	H45_18 7-206	AGATCTAATAGGAATGAAAA	1896	TTTCATTCCTATTAGATCT	284 8

[Таблица 7-18]

20	H45_18 8-207	GATCTAATAGGAATGAAAAC	1897	GTTTTCATTCCTATTAGATC	284 9
20	H45_18 9-208	ATCTAATAGGAATGAAAACA	1898	TGTTTTCATTCCTATTAGAT	285 0
20	H45_19 0-209	TCTAATAGGAATGAAAACAT	1899	ATGTTTTCATTCCTATTAGA	285 1
20	H45_19 1-210	CTAATAGGAATGAAAACATT	1900	AATGTTTTCATTCCTATTAG	285 2
20	H45_19 2-211	TAATAGGAATGAAAACATTT	1901	AAATGTTTTCATTCCTATTA	285 3
20	H45_19 3-212	AATAGGAATGAAAACATTTT	1902	AAAATGTTTTCATTCCTATT	285 4
20	H45_19 4-213	ATAGGAATGAAAACATTTTA	1903	TAAAATGTTTTCATTCCTAT	285 5
20	H45_19 5-214	TAGGAATGAAAACATTTTAG	1904	CTAAAATGTTTTCATTCCTA	285 6
20	H45_19 6-215	AGGAATGAAAACATTTTAGC	1905	GCTAAAATGTTTTCATTCCT	285 7
20	H45_19 7-216	GGAATGAAAACATTTTAGCA	1906	TGCTAAAATGTTTTCATTC	285 8
20	H45_19 8-217	GAATGAAAACATTTTAGCAG	1907	CTGCTAAAATGTTTTCATTC	285 9
20	H45_19 9-218	AATGAAAACATTTTAGCAGA	1908	TCTGCTAAAATGTTTTCATT	286 0
20	H45_20 0-219	ATGAAAACATTTTAGCAGAC	1909	GTCTGCTAAAATGTTTTCAT	286 1
20	H45_20 1-220	TGAAAACATTTTAGCAGACT	1910	AGTCTGCTAAAATGTTTTCA	286 2
20	H45_20 2-221	GAAAACATTTTAGCAGACTT	1911	AAGTCTGCTAAAATGTTTTC	286 3
20	H45_20 3-222	AAAACATTTTAGCAGACTTT	1912	AAAGTCTGCTAAAATGTTTT	286 4
20	H45_20 4-223	AAACATTTTAGCAGACTTTT	1913	AAAAGTCTGCTAAAATGTTT	286 5
20	H45_20 5-224	AACATTTTAGCAGACTTTTT	1914	AAAAAGTCTGCTAAAATGTT	286 6

[Таблица 7-19]

20	H45_20 6-225	ACATTTTAGCAGACTTTTAA	1915	TAAAAAGTCTGCTAAAAATGT	286 7
20	H45_20 7-226	CATTTTAGCAGACTTTTAA	1916	TTAAAAAGTCTGCTAAAAATG	286 8
20	H45_20 8-227	ATTTTAGCAGACTTTTAAAG	1917	CTTAAAAAGTCTGCTAAAAAT	286 9
20	H45_20 9-228	TTTAGCAGACTTTTAAAGC	1918	GCTTAAAAAGTCTGCTAAAA	287 0
20	H45_21 0-229	TTTAGCAGACTTTTAAAGCT	1919	AGCTTAAAAAGTCTGCTAAA	287 1
20	H45_21 1-230	TTAGCAGACTTTTAAAGCTT	1920	AAGCTTAAAAAGTCTGCTAA	287 2
20	H45_21 2-231	TAGCAGACTTTTAAAGCTTT	1921	AAAGCTTAAAAAGTCTGCTA	287 3
20	H45_21 3-232	AGCAGACTTTTAAAGCTTTC	1922	GAAAGCTTAAAAAGTCTGCT	287 4
20	H45_21 4-233	GCAGACTTTTAAAGCTTCT	1923	AGAAAGCTTAAAAAGTCTGC	287 5
20	H45_21 5-234	CAGACTTTTAAAGCTTCTT	1924	AAGAAAGCTTAAAAAGTCTG	287 6
20	H45_21 6-235	AGACTTTTAAAGCTTCTTT	1925	AAAGAAAGCTTAAAAAGTCT	287 7
20	H45_21 7-236	GACTTTTAAAGCTTCTTTA	1926	TAAAGAAAGCTTAAAAAGTC	287 8
20	H45_21 8-237	ACTTTTAAAGCTTCTTTAG	1927	CTAAAGAAAGCTTAAAAAGT	287 9
20	H45_21 9-238	CTTTTAAAGCTTCTTTAGA	1928	TCTAAAGAAAGCTTAAAAAG	288 0
20	H45_22 0-239	TTTTTAAAGCTTCTTTAGAA	1929	TTCTAAAGAAAGCTTAAAAA	288 1
21	H45_16 3-183	GACAGAAAAAGAGGTAGGGC	1930	GCCCTACCTCTTTTTTCTGTC	288 2
21	H45_16 4-184	ACAGAAAAAGAGGTAGGGCG	1931	CGCCCTACCTCTTTTTTCTGT	288 3
21	H45_16 5-185	CAGAAAAAGAGGTAGGGCGA	1932	TCGCCCTACCTCTTTTTTCTG	288 4

[Таблица 7-20]

21	H45_16 6-186	AGAAAAAGAGGTAGGGCGAC	1933	GTCGCCCTACCTCTTTTTCT	288 5
21	H45_16 7-187	GA AAAAAGAGGTAGGGCGACA	1934	TGTCGCCCTACCTCTTTTTTC	288 6
21	H45_16 8-188	AAAAAAGAGGTAGGGCGACAG	1935	CTGTGCCCTACCTCTTTTTT	288 7
21	H45_16 9-189	AAAAAGAGGTAGGGCGACAGA	1936	TCTGTGCCCTACCTCTTTTT	288 8
21	H45_17 0-190	AAAAGAGGTAGGGCGACAGAT	1937	ATCTGTGCCCTACCTCTTTT	288 9
21	H45_17 1-191	AAAGAGGTAGGGCGACAGATC	1938	GATCTGTGCCCTACCTCTTT	289 0
21	H45_17 2-192	AAGAGGTAGGGCGACAGATCT	1939	AGATCTGTGCCCTACCTCTT	289 1
21	H45_17 3-193	AGAGGTAGGGCGACAGATCTA	1940	TAGATCTGTGCCCTACCTCT	289 2
21	H45_17 4-194	GAGGTAGGGCGACAGATCTAA	1941	TTAGATCTGTGCCCTACCTC	289 3
21	H45_17 5-195	AGGTAGGGCGACAGATCTAAT	1942	ATTAGATCTGTGCCCTACCT	289 4
21	H45_17 6-196	GGTAGGGCGACAGATCTAATA	1943	TATTAGATCTGTGCCCTACC	289 5
21	H45_17 7-197	GTAGGGCGACAGATCTAATAG	1944	CTATTAGATCTGTGCCCTAC	289 6
21	H45_17 8-198	TAGGGCGACAGATCTAATAGG	1945	CCTATTAGATCTGTGCCCTA	289 7
21	H45_17 9-199	AGGGCGACAGATCTAATAGGA	1946	TCCTATTAGATCTGTGCCCT	289 8
21	H45_18 0-200	GGGCGACAGATCTAATAGGAA	1947	TTCTATTAGATCTGTGCCCC	289 9
21	H45_18 1-201	GGGCGACAGATCTAATAGGAAT	1948	ATTCCTATTAGATCTGTGCC	290 0
21	H45_18 2-202	GCGACAGATCTAATAGGAATG	1949	CATTCTATTAGATCTGTGCG	290 1
21	H45_18 3-203	CGACAGATCTAATAGGAATGA	1950	TCATTCTATTAGATCTGTGCG	290 2

[Таблица 7-21]

21	H45_18 4-204	GACAGATCTAATAGGAATGAA	1951	TTCATTCCTATTAGATCTGTC	290 3
21	H45_18 5-205	ACAGATCTAATAGGAATGAAA	1952	TTTCATTCCTATTAGATCTGT	290 4
21	H45_18 6-206	CAGATCTAATAGGAATGAAAA	1953	TTTTCATTCCTATTAGATCTG	290 5
21	H45_18 7-207	AGATCTAATAGGAATGAAAAC	1954	GTTTTCATTCCTATTAGATCT	290 6
21	H45_18 8-208	GATCTAATAGGAATGAAAACA	1955	TGTTTTCATTCCTATTAGATC	290 7
21	H45_18 9-209	ATCTAATAGGAATGAAAACAT	1956	ATGTTTTCATTCCTATTAGAT	290 8
21	H45_19 0-210	TCTAATAGGAATGAAAACATT	1957	AATGTTTTCATTCCTATTAGA	290 9
21	H45_19 1-211	CTAATAGGAATGAAAACATTT	1958	AAATGTTTTCATTCCTATTAG	291 0
21	H45_19 2-212	TAATAGGAATGAAAACATTTT	1959	AAAATGTTTTCATTCCTATTA	291 1
21	H45_19 3-213	AATAGGAATGAAAACATTTTA	1960	TAAAATGTTTTCATTCCTATT	291 2
21	H45_19 4-214	ATAGGAATGAAAACATTTTAG	1961	CTAAAATGTTTTCATTCCTAT	291 3
21	H45_19 5-215	TAGGAATGAAAACATTTTAGC	1962	GCTAAAATGTTTTCATTCCTA	291 4
21	H45_19 6-216	AGGAATGAAAACATTTTAGCA	1963	TGCTAAAATGTTTTCATTCCT	291 5
21	H45_19 7-217	GGAATGAAAACATTTTAGCAG	1964	CTGCTAAAATGTTTTCATTC	291 6
21	H45_19 8-218	GAATGAAAACATTTTAGCAGA	1965	TCTGCTAAAATGTTTTCATTC	291 7
21	H45_19 9-219	AATGAAAACATTTTAGCAGAC	1966	GTCTGCTAAAATGTTTTCATT	291 8
21	H45_20 0-220	ATGAAAACATTTTAGCAGACT	1967	AGTCTGCTAAAATGTTTTCAT	291 9
21	H45_20 1-221	TGAAAACATTTTAGCAGACTT	1968	AAGTCTGCTAAAATGTTTTCA	292 0

[Таблица 7-22]

21	H45_20 2-222	GAAAACATTTTAGCAGACTTT	1969	AAAGTCTGCTAAAAATGTTTT	292 1
21	H45_20 3-223	AAAACATTTTAGCAGACTTTT	1970	AAAAGTCTGCTAAAAATGTTTT	292 2
21	H45_20 4-224	AAACATTTTAGCAGACTTTTT	1971	AAAAAGTCTGCTAAAAATGTTT	292 3
21	H45_20 5-225	AACATTTTAGCAGACTTTTTA	1972	TAAAAAGTCTGCTAAAAATGTT	292 4
21	H45_20 6-226	ACATTTTAGCAGACTTTTTAA	1973	TAAAAAGTCTGCTAAAAATGT	292 5
21	H45_20 7-227	CATTTTAGCAGACTTTTTAAG	1974	CTAAAAAGTCTGCTAAAAATG	292 6
21	H45_20 8-228	ATTTTAGCAGACTTTTTAAGC	1975	GCTAAAAAGTCTGCTAAAAAT	292 7
21	H45_20 9-229	TTTAGCAGACTTTTTAAGCT	1976	AGCTAAAAAGTCTGCTAAAA	292 8
21	H45_21 0-230	TTTAGCAGACTTTTTAAGCTT	1977	AAGCTAAAAAGTCTGCTAAA	292 9
21	H45_21 1-231	TTAGCAGACTTTTTAAGCTTT	1978	AAAGCTAAAAAGTCTGCTAA	293 0
21	H45_21 2-232	TAGCAGACTTTTTAAGCTTTC	1979	GAAAGCTAAAAAGTCTGCTA	293 1
21	H45_21 3-233	AGCAGACTTTTTAAGCTTCT	1980	AGAAAGCTAAAAAGTCTGCT	293 2
21	H45_21 4-234	GCAGACTTTTTAAGCTTCTT	1981	AAGAAAGCTAAAAAGTCTGC	293 3
21	H45_21 5-235	CAGACTTTTTAAGCTTCTTT	1982	AAAGAAAGCTAAAAAGTCTG	293 4
21	H45_21 6-236	AGACTTTTTAAGCTTCTTTA	1983	TAAAGAAAGCTAAAAAGTCT	293 5
21	H45_21 7-237	GACTTTTTAAGCTTCTTTAG	1984	CTAAAGAAAGCTAAAAAGTC	293 6
21	H45_21 8-238	ACTTTTTAAGCTTCTTTAGA	1985	TCTAAAGAAAGCTAAAAAGT	293 7
21	H45_21 9-239	CTTTTTAAGCTTCTTTAGAA	1986	TTCTAAAGAAAGCTAAAAAG	293 8

[Таблица 7-23]

21	H45_22 0-240	TTTTAAGCTTCTTTAGAAG	1987	CTTCTAAAGAAAGCTTAAAAA	293 9
22	H45_16 2-183	AGACAGAAAAAGAGGTAGGGC	1988	GCCCTACCTCTTTTTCTGTCT	294 0
22	H45_16 3-184	GACAGAAAAAGAGGTAGGGCG	1989	CGCCCTACCTCTTTTTCTGTC	294 1
22	H45_16 4-185	ACAGAAAAAGAGGTAGGGCGA	1990	TCGCCCTACCTCTTTTTCTGT	294 2
22	H45_16 5-186	CAGAAAAAGAGGTAGGGCGAC	1991	GTCGCCCTACCTCTTTTTCTG	294 3
22	H45_16 6-187	AGAAAAAGAGGTAGGGCGACA	1992	TGTCGCCCTACCTCTTTTTCT	294 4
22	H45_16 7-188	GAAAAAGAGGTAGGGCGACAG	1993	CTCTGCCCTACCTCTTTTTTC	294 5
22	H45_16 8-189	AAAAAGAGGTAGGGCGACAGA	1994	TCTGTGCCCTACCTCTTTTT	294 6
22	H45_16 9-190	AAAAGAGGTAGGGCGACAGAT	1995	ATCTGTGCCCTACCTCTTTTT	294 7
22	H45_17 0-191	AAAAGAGGTAGGGCGACAGATC	1996	GATCTGTGCCCTACCTCTTTT	294 8
22	H45_17 1-192	AAAGAGGTAGGGCGACAGATCT	1997	AGATCTGTGCCCTACCTCTTT	294 9
22	H45_17 2-193	AAGAGGTAGGGCGACAGATCTA	1998	TAGATCTGTGCCCTACCTCTT	295 0
22	H45_17 3-194	AGAGGTAGGGCGACAGATCTAA	1999	TTAGATCTGTGCCCTACCTCT	295 1
22	H45_17 4-195	GAGGTAGGGCGACAGATCTAAT	2000	ATTAGATCTGTGCCCTACCTC	295 2
22	H45_17 5-196	AGGTAGGGCGACAGATCTAATA	2001	TATTAGATCTGTGCCCTACCT	295 3
22	H45_17 6-197	GGTAGGGCGACAGATCTAATAG	2002	CTATTAGATCTGTGCCCTACC	295 4
22	H45_17 7-198	GTAGGGCGACAGATCTAATAGG	2003	CCTATTAGATCTGTGCCCTAC	295 5
22	H45_17 8-199	TAGGGCGACAGATCTAATAGGA	2004	TCCTATTAGATCTGTGCCCTA	295 6

[Таблица 7-24]

22	H45_17 9-200	AGGGCGACAGATCTAATAGGAA	2005	TTCCTATTAGATCTGTGCCCCT	295 7
22	H45_18 0-201	GGGCGACAGATCTAATAGGAAT	2006	ATTCCTATTAGATCTGTGCCCC	295 8
22	H45_18 1-202	GGCGACAGATCTAATAGGAATG	2007	CATTCCTATTAGATCTGTGCGCC	295 9
22	H45_18 2-203	GCGACAGATCTAATAGGAATGA	2008	TCATTCCTATTAGATCTGTGCGC	296 0
22	H45_18 3-204	CGACAGATCTAATAGGAATGAA	2009	TTCATTCCTATTAGATCTGTGCG	296 1
22	H45_18 4-205	GACAGATCTAATAGGAATGAAA	2010	TTTCATTCCTATTAGATCTGTGTC	296 2
22	H45_18 5-206	ACAGATCTAATAGGAATGAAAA	2011	TTTTCATTCCTATTAGATCTGT	296 3
22	H45_18 6-207	CAGATCTAATAGGAATGAAAAC	2012	GTTTTCATTCCTATTAGATCTG	296 4
22	H45_18 7-208	AGATCTAATAGGAATGAAAACA	2013	TGTTTTCATTCCTATTAGATCT	296 5
22	H45_18 8-209	GATCTAATAGGAATGAAAACAT	2014	ATGTTTTCATTCCTATTAGATC	296 6
22	H45_18 9-210	ATCTAATAGGAATGAAAACATT	2015	AATGTTTTCATTCCTATTAGAT	296 7
22	H45_19 0-211	TCTAATAGGAATGAAAACATTT	2016	AAATGTTTTCATTCCTATTAGA	296 8
22	H45_19 1-212	CTAATAGGAATGAAAACATTTT	2017	AAAATGTTTTCATTCCTATTAG	296 9
22	H45_19 2-213	TAATAGGAATGAAAACATTTTA	2018	TAAAATGTTTTCATTCCTATTA	297 0
22	H45_19 3-214	AATAGGAATGAAAACATTTTAG	2019	CTAAAATGTTTTCATTCCTATT	297 1
22	H45_19 4-215	ATAGGAATGAAAACATTTTAGC	2020	GCTAAAATGTTTTCATTCCTAT	297 2
22	H45_19 5-216	TAGGAATGAAAACATTTTAGCA	2021	TGCTAAAATGTTTTCATTCCTA	297 3
22	H45_19 6-217	AGGAATGAAAACATTTTAGCAG	2022	CTGCTAAAATGTTTTCATTCCT	297 4

[Таблица 7-25]

22	H45_19 7-218	GGAATGAAAACATTTTAGCAGA	2023	TCTGCTAAAATGTTTCATTCC	297 5
22	H45_19 8-219	GAATGAAAACATTTTAGCAGAC	2024	GTCTGCTAAAATGTTTCATTCC	297 6
22	H45_19 9-220	AATGAAAACATTTTAGCAGACT	2025	AGTCTGCTAAAATGTTTCATT	297 7
22	H45_20 0-221	ATGAAAACATTTTAGCAGACTT	2026	AAGTCTGCTAAAATGTTTCAT	297 8
22	H45_20 1-222	TGAAAACATTTTAGCAGACTTT	2027	AAAGTCTGCTAAAATGTTTCA	297 9
22	H45_20 2-223	GAAAACATTTTAGCAGACTTTT	2028	AAAAGTCTGCTAAAATGTTTC	298 0
22	H45_20 3-224	AAAACATTTTAGCAGACTTTT	2029	AAAAAGTCTGCTAAAATGTTT	298 1
22	H45_20 4-225	AAACATTTTAGCAGACTTTT	2030	TAAAAAGTCTGCTAAAATGTT	298 2
22	H45_20 5-226	AACATTTTAGCAGACTTTTAA	2031	TTAAAAAGTCTGCTAAAATGTT	298 3
22	H45_20 6-227	ACATTTTAGCAGACTTTTAAAG	2032	CTTAAAAAGTCTGCTAAAATGT	298 4
22	H45_20 7-228	CATTTTAGCAGACTTTTAAAGC	2033	GCTTAAAAAGTCTGCTAAAATG	298 5
22	H45_20 8-229	ATTTTAGCAGACTTTTAAAGCT	2034	AGCTTAAAAAGTCTGCTAAAAT	298 6
22	H45_20 9-230	TTTTAGCAGACTTTTAAAGCTT	2035	AAGCTTAAAAAGTCTGCTAAAA	298 7
22	H45_21 0-231	TTTAGCAGACTTTTAAAGCTTT	2036	AAAGCTTAAAAAGTCTGCTAAA	298 8
22	H45_21 1-232	TTAGCAGACTTTTAAAGCTTTC	2037	GAAAGCTTAAAAAGTCTGCTAA	298 9
22	H45_21 2-233	TAGCAGACTTTTAAAGCTTTCT	2038	AGAAAGCTTAAAAAGTCTGCTA	299 0
22	H45_21 3-234	AGCAGACTTTTAAAGCTTTCTT	2039	AAGAAAGCTTAAAAAGTCTGCT	299 1
22	H45_21 4-235	GCAGACTTTTAAAGCTTTCTTT	2040	AAAGAAAGCTTAAAAAGTCTGC	299 2

[Таблица 7-26]

22	H45_21 5-236	CAGACTTTTAAAGCTTCTTTA	2041	TAAAGAAAGCTTAAAAAGTCTG	299 3
22	H45_21 6-237	AGACTTTTAAAGCTTCTTTAG	2042	CTAAAGAAAGCTTAAAAAGTCT	299 4
22	H45_21 7-238	GACTTTTAAAGCTTCTTTAGA	2043	TCTAAAGAAAGCTTAAAAAGTC	299 5
22	H45_21 8-239	ACTTTTAAAGCTTCTTTAGAA	2044	TTCTAAAGAAAGCTTAAAAAGT	299 6
22	H45_21 9-240	CTTTTAAAGCTTCTTTAGAAG	2045	CTTCTAAAGAAAGCTTAAAAAG	299 7
22	H45_22 0-241	TTTTAAAGCTTCTTTAGAAGA	2046	TCTTCTAAAGAAAGCTTAAAAA	299 8
23	H45_16 1-183	CAGACAGAAAAAAGAGGTAGGGC	2047	GCCCTACCTCTTTTTTCTGTCTG	299 9
23	H45_16 2-184	AGACAGAAAAAAGAGGTAGGGCG	2048	CGCCCTACCTCTTTTTTCTGTCT	300 0
23	H45_16 3-185	GACAGAAAAAAGAGGTAGGGCGA	2049	TCGCCCTACCTCTTTTTTCTGTC	300 1
23	H45_16 4-186	ACAGAAAAAAGAGGTAGGGCGAC	2050	GTCGCCCTACCTCTTTTTTCTGT	300 2
23	H45_16 5-187	CAGAAAAAAGAGGTAGGGCGACA	2051	TGTCGCCCTACCTCTTTTTTCTG	300 3
23	H45_16 6-188	AGAAAAAAGAGGTAGGGCGACAG	2052	CTGTGCCCTACCTCTTTTTTCT	300 4
23	H45_16 7-189	GAAAAAAGAGGTAGGGCGACAGA	2053	TCTGTGCCCTACCTCTTTTTTC	300 5
23	H45_16 8-190	AAAAAAGAGGTAGGGCGACAGAT	2054	ATCTGTGCCCTACCTCTTTTTT	300 6
23	H45_16 9-191	AAAAAGAGGTAGGGCGACAGATC	2055	GATCTGTGCCCTACCTCTTTTT	300 7
23	H45_17 0-192	AAAAGAGGTAGGGCGACAGATCT	2056	AGATCTGTGCCCTACCTCTTTT	300 8
23	H45_17 1-193	AAAGAGGTAGGGCGACAGATCTA	2057	TAGATCTGTGCCCTACCTCTTT	300 9
23	H45_17 2-194	AAGAGGTAGGGCGACAGATCTAA	2058	TTAGATCTGTGCCCTACCTCTT	301 0

[Таблица 7-27]

23	H45_17 3-195	AGAGGTAGGGCGACAGATCTAAT	2059	ATTAGATCTGTCGCCCTACCTCT	301 1
23	H45_17 4-196	GAGGTAGGGCGACAGATCTAATA	2060	TATTAGATCTGTCGCCCTACCTC	301 2
23	H45_17 5-197	AGGTAGGGCGACAGATCTAATAG	2061	CTATTAGATCTGTCGCCCTACCT	301 3
23	H45_17 6-198	GGTAGGGCGACAGATCTAATAGG	2062	CCTATTAGATCTGTCGCCCTACC	301 4
23	H45_17 7-199	GTAGGGCGACAGATCTAATAGGA	2063	TCCTATTAGATCTGTCGCCCTAC	301 5
23	H45_17 8-200	TAGGGCGACAGATCTAATAGGAA	2064	TTCCTATTAGATCTGTCGCCCTA	301 6
23	H45_17 9-201	AGGGCGACAGATCTAATAGGAAT	2065	ATTCCTATTAGATCTGTCGCCCT	301 7
23	H45_18 0-202	GGGCGACAGATCTAATAGGAATG	2066	CATTCCATTAGATCTGTCGCC	301 8
23	H45_18 1-203	GGCGACAGATCTAATAGGAATGA	2067	TCATTCCATTAGATCTGTCGCC	301 9
23	H45_18 2-204	GCGACAGATCTAATAGGAATGAA	2068	TTCATTCCATTAGATCTGTCGC	302 0
23	H45_18 3-205	CGACAGATCTAATAGGAATGAAA	2069	TTTCATTCCATTAGATCTGTCG	302 1
23	H45_18 4-206	GACAGATCTAATAGGAATGAAAA	2070	TTTTTCATTCCATTAGATCTGTC	302 2
23	H45_18 5-207	ACAGATCTAATAGGAATGAAAAC	2071	GTTTTTCATTCCATTAGATCTGT	302 3
23	H45_18 6-208	CAGATCTAATAGGAATGAAAACA	2072	TGTTTTTCATTCCATTAGATCTG	302 4
23	H45_18 7-209	AGATCTAATAGGAATGAAAACAT	2073	ATGTTTTTCATTCCATTAGATCT	302 5
23	H45_18 8-210	GATCTAATAGGAATGAAAACATT	2074	AATGTTTTTCATTCCATTAGATC	302 6
23	H45_18 9-211	ATCTAATAGGAATGAAAACATTT	2075	AAATGTTTTTCATTCCATTAGAT	302 7
23	H45_19 0-212	TCTAATAGGAATGAAAACATTTT	2076	AAAATGTTTTTCATTCCATTAGA	302 8

[Таблица 7-28]

23	H45_19 1-213	CTAATAGGAATGAAAACATTTTA	2077	TAAAATGTTTTTCATTCCCTATTAG	302 9
23	H45_19 2-214	TAATAGGAATGAAAACATTTTAG	2078	CTAAAATGTTTTTCATTCCCTATTA	303 0
23	H45_19 3-215	AATAGGAATGAAAACATTTTAGC	2079	GCTAAAATGTTTTTCATTCCCTATT	303 1
23	H45_19 4-216	ATAGGAATGAAAACATTTTAGCA	2080	TGCTAAAATGTTTTTCATTCCCTAT	303 2
23	H45_19 5-217	TAGGAATGAAAACATTTTAGCAG	2081	CTGCTAAAATGTTTTTCATTCCCTA	303 3
23	H45_19 6-218	AGGAATGAAAACATTTTAGCAGA	2082	TCTGCTAAAATGTTTTTCATTCCCT	303 4
23	H45_19 7-219	GGAATGAAAACATTTTAGCAGAC	2083	GTCTGCTAAAATGTTTTTCATTCC	303 5
23	H45_19 8-220	GAATGAAAACATTTTAGCAGACT	2084	AGTCTGCTAAAATGTTTTTCATTCC	303 6
23	H45_19 9-221	AATGAAAACATTTTAGCAGACTT	2085	AAGTCTGCTAAAATGTTTTTCATT	303 7
23	H45_20 0-222	ATGAAAACATTTTAGCAGACTTT	2086	AAAGTCTGCTAAAATGTTTTTCAT	303 8
23	H45_20 1-223	TGAAAACATTTTAGCAGACTTTT	2087	AAAAGTCTGCTAAAATGTTTTTCA	303 9
23	H45_20 2-224	GAAAACATTTTAGCAGACTTTTT	2088	AAAAAGTCTGCTAAAATGTTTTTC	304 0
23	H45_20 3-225	AAAACATTTTAGCAGACTTTTTA	2089	TAAAAAGTCTGCTAAAATGTTTTT	304 1
23	H45_20 4-226	AAACATTTTAGCAGACTTTTTAA	2090	TAAAAAGTCTGCTAAAATGTTTT	304 2
23	H45_20 5-227	AACATTTTAGCAGACTTTTTAAG	2091	CTAAAAAGTCTGCTAAAATGTTTT	304 3
23	H45_20 6-228	ACATTTTAGCAGACTTTTTAAGC	2092	GCTAAAAAGTCTGCTAAAATGTTTT	304 4
23	H45_20 7-229	CATTTTAGCAGACTTTTTAAGCT	2093	AGCTAAAAAGTCTGCTAAAATGTTTT	304 5
23	H45_20 8-230	ATTTTAGCAGACTTTTTAAGCTT	2094	AAGCTAAAAAGTCTGCTAAAATGTTTT	304 6

[Таблица 7-29]

23	H45_20 9-231	TTTAGCAGACTTTTAAAGCTTT	2095	AAAGCTTAAAAAGTCTGCTAAAA	304 7
23	H45_21 0-232	TTTAGCAGACTTTTAAAGCTTTC	2096	GAAAGCTTAAAAAGTCTGCTAAA	304 8
23	H45_21 1-233	TTAGCAGACTTTTAAAGCTTTCT	2097	AGAAAGCTTAAAAAGTCTGCTAA	304 9
23	H45_21 2-234	TAGCAGACTTTTAAAGCTTTCTT	2098	AAGAAAGCTTAAAAAGTCTGCTA	305 0
23	H45_21 3-235	AGCAGACTTTTAAAGCTTTCTTT	2099	AAAGAAAGCTTAAAAAGTCTGCT	305 1
23	H45_21 4-236	GCAGACTTTTAAAGCTTTCTTTA	2100	TAAAGAAAGCTTAAAAAGTCTGC	305 2
23	H45_21 5-237	CAGACTTTTAAAGCTTTCTTTAG	2101	CTAAAGAAAGCTTAAAAAGTCTG	305 3
23	H45_21 6-238	AGACTTTTAAAGCTTTCTTTAGA	2102	TCTAAAGAAAGCTTAAAAAGTCT	305 4
23	H45_21 7-239	GACTTTTAAAGCTTTCTTTAGAA	2103	TTCTAAAGAAAGCTTAAAAAGTC	305 5
23	H45_21 8-240	ACTTTTAAAGCTTTCTTTAGAAG	2104	CTTCTAAAGAAAGCTTAAAAAGT	305 6
23	H45_21 9-241	CTTTTAAAGCTTTCTTTAGAAGA	2105	TCTTCTAAAGAAAGCTTAAAAAG	305 7
23	H45_22 0-242	TTTTTAAAGCTTTCTTTAGAAGAA	2106	TTCTTCTAAAGAAAGCTTAAAAA	305 8
24	H45_16 0-183	TCAGACAGAAAAAAGAGGTAGGG C	2107	GCCCTACCTCTTTTTTCTGTCTG A	305 9
24	H45_16 1-184	CAGACAGAAAAAAGAGGTAGGGC G	2108	CGCCCTACCTCTTTTTTCTGTCT G	306 0
24	H45_16 2-185	AGACAGAAAAAAGAGGTAGGGCG A	2109	TCGCCCTACCTCTTTTTTCTGTCT T	306 1
24	H45_16 3-186	GACAGAAAAAAGAGGTAGGGCGA C	2110	GTCGCCCTACCTCTTTTTTCTGT C	306 2
24	H45_16 4-187	ACAGAAAAAAGAGGTAGGGCGAC A	2111	TGTCGCCCTACCTCTTTTTTCTGT T	306 3
24	H45_16 5-188	CAGAAAAAAGAGGTAGGGCGACA G	2112	CTGTGCCCTACCTCTTTTTTCT G	306 4

[Таблица 7-30]

24	H45_16 6-189	AGAAAAAGAGGTAGGGCGACAG A	2113	TCTGTCGCCCTACCTCTTTTTC T	306 5
24	H45_16 7-190	GAAAAAGAGGTAGGGCGACAGA T	2114	ATCTGTCGCCCTACCTCTTTTT C	306 6
24	H45_16 8-191	AAAAAGAGGTAGGGCGACAGAT C	2115	GATCTGTCGCCCTACCTCTTTTT T	306 7
24	H45_16 9-192	AAAAAGAGGTAGGGCGACAGATC T	2116	AGATCTGTCGCCCTACCTCTTTT T	306 8
24	H45_17 0-193	AAAAGAGGTAGGGCGACAGATCT A	2117	TAGATCTGTCGCCCTACCTCTTT T	306 9
24	H45_17 1-194	AAAGAGGTAGGGCGACAGATCTA A	2118	TTAGATCTGTCGCCCTACCTCTT T	307 0
24	H45_17 2-195	AAGAGGTAGGGCGACAGATCTAA T	2119	ATTAGATCTGTCGCCCTACCTCT T	307 1
24	H45_17 3-196	AGAGGTAGGGCGACAGATCTAAT A	2120	TATTAGATCTGTCGCCCTACCTC T	307 2
24	H45_17 4-197	GAGGTAGGGCGACAGATCTAATA G	2121	CTATTAGATCTGTCGCCCTACCT C	307 3
24	H45_17 5-198	AGGTAGGGCGACAGATCTAATAG G	2122	CCTATTAGATCTGTCGCCCTACC T	307 4
24	H45_17 6-199	GGTAGGGCGACAGATCTAATAGG A	2123	TCCTATTAGATCTGTCGCCCTAC C	307 5
24	H45_17 7-200	GTAGGGCGACAGATCTAATAGGA A	2124	TTCCTATTAGATCTGTCGCCCTA C	307 6
24	H45_17 8-201	TAGGGCGACAGATCTAATAGGAA T	2125	ATTCCTATTAGATCTGTCGCCCT A	307 7
24	H45_17 9-202	AGGGCGACAGATCTAATAGGAAT G	2126	CATTCCTATTAGATCTGTCGCC T	307 8
24	H45_18 0-203	GGGCGACAGATCTAATAGGAATG A	2127	TCATTCCTATTAGATCTGTCGCC C	307 9
24	H45_18 1-204	GGCGACAGATCTAATAGGAATGA A	2128	TTCATTCCTATTAGATCTGTCGC C	308 0
24	H45_18 2-205	GCGACAGATCTAATAGGAATGAA A	2129	TTCATTCCTATTAGATCTGTCG C	308 1
24	H45_18 3-206	CGACAGATCTAATAGGAATGAAA A	2130	TTTTCATTCCTATTAGATCTGTC G	308 2

[Таблица 7-31]

24	H45_18 4-207	GACAGATCTAATAGGAATGAAAA C	2131	GTTTTCATTCCTATTAGATCTGT C	308 3
24	H45_18 5-208	ACAGATCTAATAGGAATGAAAAAC A	2132	TGTTTTCATTCCTATTAGATCTG T	308 4
24	H45_18 6-209	CAGATCTAATAGGAATGAAAAACA T	2133	ATGTTTTCATTCCTATTAGATCT G	308 5
24	H45_18 7-210	AGATCTAATAGGAATGAAAAACAT T	2134	AATGTTTTCATTCCTATTAGATC T	308 6
24	H45_18 8-211	GATCTAATAGGAATGAAAAACATT T	2135	AAATGTTTTCATTCCTATTAGAT C	308 7
24	H45_18 9-212	ATCTAATAGGAATGAAAAACATTT T	2136	AAAATGTTTTCATTCCTATTAGA T	308 8
24	H45_19 0-213	TCTAATAGGAATGAAAAACATTTT A	2137	TAAAATGTTTTCATTCCTATTAG A	308 9
24	H45_19 1-214	CTAATAGGAATGAAAAACATTTTA G	2138	CTAAAATGTTTTCATTCCTATTA G	309 0
24	H45_19 2-215	TAATAGGAATGAAAAACATTTTAG C	2139	GCTAAAATGTTTTCATTCCTATT A	309 1
24	H45_19 3-216	AATAGGAATGAAAAACATTTTAGC A	2140	TGCTAAAATGTTTTCATTCCTAT T	309 2
24	H45_19 4-217	ATAGGAATGAAAAACATTTTAGCA G	2141	CTGCTAAAATGTTTTCATTCCTA T	309 3
24	H45_19 5-218	TAGGAATGAAAAACATTTTAGCAG A	2142	TCTGCTAAAATGTTTTCATTCCT A	309 4
24	H45_19 6-219	AGGAATGAAAAACATTTTAGCAGA C	2143	GTCTGCTAAAATGTTTTCATTCC T	309 5
24	H45_19 7-220	GGAATGAAAAACATTTTAGCAGAC T	2144	AGTCTGCTAAAATGTTTTCATTC C	309 6
24	H45_19 8-221	GAATGAAAAACATTTTAGCAGACT T	2145	AAGTCTGCTAAAATGTTTTCATT C	309 7
24	H45_19 9-222	AATGAAAAACATTTTAGCAGACTT T	2146	AAAGTCTGCTAAAATGTTTTCAT T	309 8
24	H45_20 0-223	ATGAAAAACATTTTAGCAGACTTT T	2147	AAAAGTCTGCTAAAATGTTTTC T	309 9
24	H45_20 1-224	TGAAAAACATTTTAGCAGACTTTT T	2148	AAAAAGTCTGCTAAAATGTTTTC A	310 0

[Таблица 7-32]

24	H45_20 2-225	AAAAACATTTTAGCAGACTTTT A	2149	TAAAAAGTCTGCTAAAAATGTTT C	310 1
24	H45_20 3-226	AAAACATTTTAGCAGACTTTT A	2150	TTAAAAAGTCTGCTAAAAATGTT T	310 2
24	H45_20 4-227	AAACATTTTAGCAGACTTTTAA G	2151	CTTAAAAAGTCTGCTAAAAATGTT T	310 3
24	H45_20 5-228	AACATTTTAGCAGACTTTTAAAG C	2152	GCTTAAAAAGTCTGCTAAAAATGT T	310 4
24	H45_20 6-229	ACATTTTAGCAGACTTTTAAAGC T	2153	AGCTTAAAAAGTCTGCTAAAAATG T	310 5
24	H45_20 7-230	CATTTTAGCAGACTTTTAAAGCT T	2154	AAGCTTAAAAAGTCTGCTAAAAAT G	310 6
24	H45_20 8-231	ATTTTAGCAGACTTTTAAAGCTT T	2155	AAAGCTTAAAAAGTCTGCTAAAA T	310 7
24	H45_20 9-232	TTTAGCAGACTTTTAAAGCTTT C	2156	GAAAGCTTAAAAAGTCTGCTAAA A	310 8
24	H45_21 0-233	TTTAGCAGACTTTTAAAGCTTTC T	2157	AGAAAGCTTAAAAAGTCTGCTAA A	310 9
24	H45_21 1-234	TTAGCAGACTTTTAAAGCTTCT T	2158	AAGAAAGCTTAAAAAGTCTGCTA A	311 0
24	H45_21 2-235	TAGCAGACTTTTAAAGCTTCTT T	2159	AAAGAAAGCTTAAAAAGTCTGCT A	311 1
24	H45_21 3-236	AGCAGACTTTTAAAGCTTCTTT A	2160	TAAAGAAAGCTTAAAAAGTCTGC T	311 2
24	H45_21 4-237	GCAGACTTTTAAAGCTTCTTTA G	2161	CTAAAGAAAGCTTAAAAAGTCTG C	311 3
24	H45_21 5-238	CAGACTTTTAAAGCTTCTTTAG A	2162	TCTAAAGAAAGCTTAAAAAGTCT G	311 4
24	H45_21 6-239	AGACTTTTAAAGCTTCTTTAGA A	2163	TTCTAAAGAAAGCTTAAAAAGTC T	311 5
24	H45_21 7-240	GACTTTTAAAGCTTCTTTAGAA G	2164	CTTCTAAAGAAAGCTTAAAAAGT C	311 6
24	H45_21 8-241	ACTTTTAAAGCTTCTTTAGAAG A	2165	TCTTCTAAAGAAAGCTTAAAAAG T	311 7
24	H45_21 9-242	CTTTTAAAGCTTCTTTAGAAGA A	2166	TTCTTCTAAAGAAAGCTTAAAA G	311 8

[Таблица 7-33]

24	H45_22 0-243	TTTTAAGCTTCTTTAGAAGAA T	2167	ATTCTTCTAAAGAAAGCTTAAAA A	311 9
25	H45_15 9-183	GTCAGACAGAAAAAAGAGGTAGG GC	2168	GCCCTACCTCTTTTTCTGTCTG AC	312 0
25	H45_16 0-184	TCAGACAGAAAAAAGAGGTAGGG CG	2169	CGCCCTACCTCTTTTTCTGTCT GA	312 1
25	H45_16 1-185	CAGACAGAAAAAAGAGGTAGGGC GA	2170	TCGCCCTACCTCTTTTTCTGTCT TG	312 2
25	H45_16 2-186	AGACAGAAAAAAGAGGTAGGGCG AC	2171	GTCGCCCTACCTCTTTTTCTGT CT	312 3
25	H45_16 3-187	GACAGAAAAAAGAGGTAGGGCGA CA	2172	TGTCGCCCTACCTCTTTTTCTGT TC	312 4
25	H45_16 4-188	ACAGAAAAAAGAGGTAGGGCGAC AG	2173	CTGTGCCCTACCTCTTTTTCT GT	312 5
25	H45_16 5-189	CAGAAAAAAGAGGTAGGGCGACA GA	2174	TCTGTGCCCTACCTCTTTTTCT TG	312 6
25	H45_16 6-190	AGAAAAAAGAGGTAGGGCGACAG AT	2175	ATCTGTGCCCTACCTCTTTTT CT	312 7
25	H45_16 7-191	GAAAAAAGAGGTAGGGCGACAGA TC	2176	GATCTGTGCCCTACCTCTTTTT TC	312 8
25	H45_16 8-192	AAAAAAGAGGTAGGGCGACAGAT CT	2177	AGATCTGTGCCCTACCTCTTTT TT	312 9
25	H45_16 9-193	AAAAGAGGTAGGGCGACAGATC TA	2178	TAGATCTGTGCCCTACCTCTTT TT	313 0
25	H45_17 0-194	AAAAGAGGTAGGGCGACAGATCT AA	2179	TTAGATCTGTGCCCTACCTCTT TT	313 1
25	H45_17 1-195	AAAGAGGTAGGGCGACAGATCTA AT	2180	ATTAGATCTGTGCCCTACCTCT TT	313 2
25	H45_17 2-196	AAGAGGTAGGGCGACAGATCTAA TA	2181	TATTAGATCTGTGCCCTACCTC TT	313 3
25	H45_17 3-197	AGAGGTAGGGCGACAGATCTAAT AG	2182	CTATTAGATCTGTGCCCTACCT CT	313 4
25	H45_17 4-198	GAGGTAGGGCGACAGATCTAATA GG	2183	CCTATTAGATCTGTGCCCTACC TC	313 5
25	H45_17 5-199	AGGTAGGGCGACAGATCTAATAG GA	2184	TCCTATTAGATCTGTGCCCTAC CT	313 6

[Таблица 7-34]

25	H45_17 6-200	GGTAGGGCGACAGATCTAATAGG AA	2185	TTCCTATTAGATCTGTGCGCCCTA CC	313 7
25	H45_17 7-201	GTAGGGCGACAGATCTAATAGGA AT	2186	ATTCCTATTAGATCTGTGCGCCCT AC	313 8
25	H45_17 8-202	TAGGGCGACAGATCTAATAGGAA TG	2187	CATTCTATTAGATCTGTGCGCCC TA	313 9
25	H45_17 9-203	AGGGCGACAGATCTAATAGGAAT GA	2188	TCATTCTATTAGATCTGTGCGCC CT	314 0
25	H45_18 0-204	GGGCGACAGATCTAATAGGAATG AA	2189	TTCATTCTATTAGATCTGTGCGC CC	314 1
25	H45_18 1-205	GGCGACAGATCTAATAGGAATGA AA	2190	TTTCATTCTATTAGATCTGTGCG CC	314 2
25	H45_18 2-206	GCGACAGATCTAATAGGAATGAA AA	2191	TTTTATTCTATTAGATCTGTGCG GC	314 3
25	H45_18 3-207	CGACAGATCTAATAGGAATGAAA AC	2192	GTTTTATTCTATTAGATCTGTG CG	314 4
25	H45_18 4-208	GACAGATCTAATAGGAATGAAAA CA	2193	TGTTTTATTCTATTAGATCTGTG TC	314 5
25	H45_18 5-209	ACAGATCTAATAGGAATGAAAAAC AT	2194	ATGTTTTATTCTATTAGATCTGT GT	314 6
25	H45_18 6-210	CAGATCTAATAGGAATGAAAAACA TT	2195	AATGTTTTATTCTATTAGATCTGT TG	314 7
25	H45_18 7-211	AGATCTAATAGGAATGAAAAACAT TT	2196	AAATGTTTTATTCTATTAGATCTGT CT	314 8
25	H45_18 8-212	GATCTAATAGGAATGAAAAACATT TT	2197	AAAATGTTTTATTCTATTAGATCTGT TC	314 9
25	H45_18 9-213	ATCTAATAGGAATGAAAAACATTT TA	2198	TAAAATGTTTTATTCTATTAGATCTGT AT	315 0
25	H45_19 0-214	TCTAATAGGAATGAAAAACATTTT AG	2199	CTAAAATGTTTTATTCTATTAGATCTGT GA	315 1
25	H45_19 1-215	CTAATAGGAATGAAAAACATTTTA GC	2200	GCTAAAATGTTTTATTCTATTAGATCTGT AG	315 2
25	H45_19 2-216	TAATAGGAATGAAAAACATTTTAG CA	2201	TGCTAAAATGTTTTATTCTATTAGATCTGT TA	315 3
25	H45_19 3-217	AATAGGAATGAAAAACATTTTAGC AG	2202	CTGCTAAAATGTTTTATTCTATTAGATCTGT TT	315 4

[Таблица 7-35]

25	H45_19 4-218	ATAGGAATGAAAACATTTTAGCA GA	2203	TCTGCTAAAATGTTTTCATTCCT AT	315 5
25	H45_19 5-219	TAGGAATGAAAACATTTTAGCAG AC	2204	GTCTGCTAAAATGTTTTCATTC TA	315 6
25	H45_19 6-220	AGGAATGAAAACATTTTAGCAGA CT	2205	AGTCTGCTAAAATGTTTTCATTC CT	315 7
25	H45_19 7-221	GGAATGAAAACATTTTAGCAGAC TT	2206	AAGTCTGCTAAAATGTTTTCATTC CC	315 8
25	H45_19 8-222	GAATGAAAACATTTTAGCAGACT TT	2207	AAAGTCTGCTAAAATGTTTTCATTC TC	315 9
25	H45_19 9-223	AATGAAAACATTTTAGCAGACTT TT	2208	AAAAGTCTGCTAAAATGTTTTCATTC TT	316 0
25	H45_20 0-224	ATGAAAACATTTTAGCAGACTTT TT	2209	AAAAAGTCTGCTAAAATGTTTTCATTC AT	316 1
25	H45_20 1-225	TGAAAACATTTTAGCAGACTTTT TA	2210	TAAAAAGTCTGCTAAAATGTTTTCATTC CA	316 2
25	H45_20 2-226	GAAAACATTTTAGCAGACTTTT AA	2211	TTAAAAAGTCTGCTAAAATGTTTTCATTC TC	316 3
25	H45_20 3-227	AAAACATTTTAGCAGACTTTT AG	2212	CTTAAAAAGTCTGCTAAAATGTTTTCATTC TT	316 4
25	H45_20 4-228	AAACATTTTAGCAGACTTTT GC	2213	GCTTAAAAAGTCTGCTAAAATGTTTTCATTC TT	316 5
25	H45_20 5-229	AACATTTTAGCAGACTTTT CT	2214	AGCTTAAAAAGTCTGCTAAAATGTTTTCATTC TT	316 6
25	H45_20 6-230	ACATTTTAGCAGACTTTT TT	2215	AAGCTTAAAAAGTCTGCTAAAATGTTTTCATTC GT	316 7
25	H45_20 7-231	CATTTTAGCAGACTTTT TT	2216	AAAGCTTAAAAAGTCTGCTAAAATGTTTTCATTC TG	316 8
25	H45_20 8-232	AITTTAGCAGACTTTT TC	2217	GAAAGCTTAAAAAGTCTGCTAAAATGTTTTCATTC AT	316 9
25	H45_20 9-233	TTTTAGCAGACTTTT CT	2218	AGAAAAGCTTAAAAAGTCTGCTAAAATGTTTTCATTC AA	317 0
25	H45_21 0-234	TTTAGCAGACTTTT TT	2219	AAGAAAAGCTTAAAAAGTCTGCTAAAATGTTTTCATTC AA	317 1
25	H45_21 1-235	TTAGCAGACTTTT TT	2220	AAAGAAAAGCTTAAAAAGTCTGCTAAAATGTTTTCATTC AA	317 2

[Таблица 7-36]

25	H45_21 2-236	TAGCAGACTTTTAAAGCTTTCTT TA	2221	TAAAGAAAGCTTAAAAAGTCTGC TA	317 3
25	H45_21 3-237	AGCAGACTTTTAAAGCTTTCTTT AG	2222	CTAAAGAAAGCTTAAAAAGTCTG CT	317 4
25	H45_21 4-238	GCAGACTTTTAAAGCTTTCTTTA GA	2223	TCTAAAGAAAGCTTAAAAAGTCT GC	317 5
25	H45_21 5-239	CAGACTTTTAAAGCTTTCTTTAG AA	2224	TTCTAAAGAAAGCTTAAAAAGTC TG	317 6
25	H45_21 6-240	AGACTTTTAAAGCTTTCTTTAGA AG	2225	CTTCTAAAGAAAGCTTAAAAAGT CT	317 7
25	H45_21 7-241	GACTTTTAAAGCTTTCTTTAGAA GA	2226	TCTTCTAAAGAAAGCTTAAAAAG TC	317 8
25	H45_21 8-242	ACTTTTAAAGCTTTCTTTAGAAG AA	2227	TTCTTCTAAAGAAAGCTTAAAA GT	317 9
25	H45_21 9-243	CTTTTAAAGCTTTCTTTAGAAGA AT	2228	ATTCTTCTAAAGAAAGCTTAAAA AG	318 0
25	H45_22 0-244	TTTTTAAAGCTTTCTTTAGAAGAA TA	2229	TATTCTTCTAAAGAAAGCTTAAA AA	318 1
26	H45_15 8-183	TGTCAGACAGAAAAAGAGGTAG GGC	2230	GCCCTACCTCTTTTTTCTGTCTG ACA	318 2
26	H45_15 9-184	GTCAGACAGAAAAAGAGGTAGG GCG	2231	CGCCCTACCTCTTTTTTCTGTCT GAC	318 3
26	H45_16 0-185	TCAGACAGAAAAAGAGGTAGGG CGA	2232	TCGCCCTACCTCTTTTTTCTGTCT TGA	318 4
26	H45_16 1-186	CAGACAGAAAAAGAGGTAGGGC GAC	2233	GTCGCCCTACCTCTTTTTTCTGT CTG	318 5
26	H45_16 2-187	AGACAGAAAAAGAGGTAGGGCG ACA	2234	TGTCGCCCTACCTCTTTTTTCTG TCT	318 6
26	H45_16 3-188	GACAGAAAAAGAGGTAGGGCGA CAG	2235	CTGTCGCCCTACCTCTTTTTTCT GTC	318 7
26	H45_16 4-189	ACAGAAAAAGAGGTAGGGCGAC AGA	2236	TCTGTCGCCCTACCTCTTTTTTC TGT	318 8
26	H45_16 5-190	CAGAAAAAGAGGTAGGGCGACA GAT	2237	ATCTGTCGCCCTACCTCTTTTT CTG	318 9
26	H45_16 6-191	AGAAAAAGAGGTAGGGCGACAG ATC	2238	GATCTGTCGCCCTACCTCTTTTT TCT	319 0

[Таблица 7-37]

26	H45_16 7-192	AAAAAAGAGGTAGGGCGACAGA TCT	2239	AGATCTGTCGCCCTACCTCTTT TTC	319 1
26	H45_16 8-193	AAAAAAGAGGTAGGGCGACAGAT CTA	2240	TAGATCTGTCGCCCTACCTCTTT TTT	319 2
26	H45_16 9-194	AAAAAAGAGGTAGGGCGACAGATC TAA	2241	TTAGATCTGTCGCCCTACCTCTT TTT	319 3
26	H45_17 0-195	AAAAAAGAGGTAGGGCGACAGATCT AAT	2242	ATTAGATCTGTCGCCCTACCTCT TTT	319 4
26	H45_17 1-196	AAAGAGGTAGGGCGACAGATCTA ATA	2243	TATTAGATCTGTCGCCCTACCTC TTT	319 5
26	H45_17 2-197	AAGAGGTAGGGCGACAGATCTAA TAG	2244	CTATTAGATCTGTCGCCCTACCT CTT	319 6
26	H45_17 3-198	AGAGGTAGGGCGACAGATCTAAT AGG	2245	CCTATTAGATCTGTCGCCCTACC TCT	319 7
26	H45_17 4-199	GAGGTAGGGCGACAGATCTAATA GGA	2246	TCCTATTAGATCTGTCGCCCTAC CTC	319 8
26	H45_17 5-200	AGGTAGGGCGACAGATCTAATAG GAA	2247	TTCCATTAGATCTGTCGCCCTA CCT	319 9
26	H45_17 6-201	GGTAGGGCGACAGATCTAATAGC AAT	2248	ATTCCTATTAGATCTGTCGCCCT ACC	320 0
26	H45_17 7-202	GTAGGGCGACAGATCTAATAGGA ATG	2249	CATTCCTATTAGATCTGTCGCC TAC	320 1
26	H45_17 8-203	TAGGGCGACAGATCTAATAGGAA TGA	2250	TCATTCCTATTAGATCTGTCGCC CTA	320 2
26	H45_17 9-204	AGGGCGACAGATCTAATAGGAAT GAA	2251	TTCATTCCTATTAGATCTGTCGC CCT	320 3
26	H45_18 0-205	GGGCGACAGATCTAATAGGAATG AAA	2252	TTTCATTCCTATTAGATCTGTCG CCC	320 4
26	H45_18 1-206	GGCGACAGATCTAATAGGAATGA AAA	2253	TTTTCATTCCTATTAGATCTGTC GCC	320 5
26	H45_18 2-207	GCGACAGATCTAATAGGAATGAA AAC	2254	GTTTCATTCCTATTAGATCTGT CGC	320 6
26	H45_18 3-208	CGACAGATCTAATAGGAATGAAA ACA	2255	TGTTTTCATTCCTATTAGATCTG TCG	320 7
26	H45_18 4-209	GACAGATCTAATAGGAATGAAAA CAT	2256	ATGTTTTCATTCCTATTAGATCT GTC	320 8

[Таблица 7-38]

26	H45_18 5-210	ACAGATCTAATAGGAATGAAAAC ATT	2257	AATGTTTTCATTCCCTATTAGATC TGT	320 9
26	H45_18 6-211	CAGATCTAATAGGAATGAAAACA TTT	2258	AAATGTTTTCATTCCCTATTAGAT CTG	321 0
26	H45_18 7-212	AGATCTAATAGGAATGAAAACAT TTT	2259	AAAATGTTTTCATTCCCTATTAGA TCT	321 1
26	H45_18 8-213	GATCTAATAGGAATGAAAACATT TTA	2260	TAAAATGTTTTCATTCCCTATTAG ATC	321 2
26	H45_18 9-214	ATCTAATAGGAATGAAAACATTT TAG	2261	CTAAAATGTTTTCATTCCCTATTA GAT	321 3
26	H45_19 0-215	TCTAATAGGAATGAAAACATTTT AGC	2262	GCTAAAATGTTTTCATTCCCTATT AGA	321 4
26	H45_19 1-216	CTAATAGGAATGAAAACATTTTA GCA	2263	TGCTAAAATGTTTTCATTCCCTAT TAG	321 5
26	H45_19 2-217	TAATAGGAATGAAAACATTTTAG CAG	2264	CTGCTAAAATGTTTTCATTCCCTA TTA	321 6
26	H45_19 3-218	AATAGGAATGAAAACATTTTAGC AGA	2265	TCGCTAAAATGTTTTCATTCCCT ATT	321 7
26	H45_19 4-219	ATAGGAATGAAAACATTTTAGCA GAC	2266	GTCTGCTAAAATGTTTTCATTCC TAT	321 8
26	H45_19 5-220	TAGGAATGAAAACATTTTAGCAG ACT	2267	AGTCTGCTAAAATGTTTTCATT CTA	321 9
26	H45_19 6-221	AGGAATGAAAACATTTTAGCAGA CTT	2268	AAGTCTGCTAAAATGTTTTCATT CCT	322 0
26	H45_19 7-222	GGAATGAAAACATTTTAGCAGAC TTT	2269	AAAGTCTGCTAAAATGTTTTCAT TCC	322 1
26	H45_19 8-223	GAATGAAAACATTTTAGCAGACT TTT	2270	AAAAGTCTGCTAAAATGTTTTC TTC	322 2
26	H45_19 9-224	AATGAAAACATTTTAGCAGACTT TTT	2271	AAAAAGTCTGCTAAAATGTTTTC ATT	322 3
26	H45_20 0-225	ATGAAAACATTTTAGCAGACTTT TTA	2272	TAAAAAGTCTGCTAAAATGTTT CAT	322 4
26	H45_20 1-226	TGAAAACATTTTAGCAGACTTTT TAA	2273	TAAAAAGTCTGCTAAAATGTTT TCA	322 5
26	H45_20 2-227	GAAAACATTTTAGCAGACTTTT AAG	2274	CTAAAAAGTCTGCTAAAATGTT TTC	322 6

[Таблица 7-39]

26	H45_20 3-228	AAAACATTTTAGCAGACTTTTAA AGC	2275	GCTTAAAAAGTCTGCTAAAAATGT TTT	322 7
26	H45_20 4-229	AAACATTTTAGCAGACTTTTAA GCT	2276	AGCTTAAAAAGTCTGCTAAAAATG TTT	322 8
26	H45_20 5-230	AACATTTTAGCAGACTTTTAAAG CTT	2277	AAGCTTAAAAAGTCTGCTAAAAAT GTT	322 9
26	H45_20 6-231	ACATTTTAGCAGACTTTTAAAGC TTT	2278	AAAGCTTAAAAAGTCTGCTAAAA TGT	323 0
26	H45_20 7-232	CATTTTAGCAGACTTTTAAAGCT TTC	2279	GAAAGCTTAAAAAGTCTGCTAAA ATG	323 1
26	H45_20 8-233	ATTTTAGCAGACTTTTAAAGCTT TCT	2280	AGAAAGCTTAAAAAGTCTGCTAA AAT	323 2
26	H45_20 9-234	TTTAGCAGACTTTTAAAGCTTT CTT	2281	AAGAAAGCTTAAAAAGTCTGCTA AAA	323 3
26	H45_21 0-235	TTTAGCAGACTTTTAAAGCTTTC TTT	2282	AAAGAAAGCTTAAAAAGTCTGCT AAA	323 4
26	H45_21 1-236	TTAGCAGACTTTTAAAGCTTTCT TTA	2283	TAAAGAAAGCTTAAAAAGTCTGC TAA	323 5
26	H45_21 2-237	TAGCAGACTTTTAAAGCTTTCTT TAG	2284	CTAAAGAAAGCTTAAAAAGTCTG CTA	323 6
26	H45_21 3-238	AGCAGACTTTTAAAGCTTTCTTT AGA	2285	TCTAAAGAAAGCTTAAAAAGTCT GCT	323 7
26	H45_21 4-239	GCAGACTTTTAAAGCTTTCTTTA GAA	2286	TTCTAAAGAAAGCTTAAAAAGTC TGC	323 8
26	H45_21 5-240	CAGACTTTTAAAGCTTTCTTTAG AAG	2287	CTTCTAAAGAAAGCTTAAAAAGT CTG	323 9
26	H45_21 6-241	AGACTTTTAAAGCTTTCTTTAGA AGA	2288	TCTTCTAAAGAAAGCTTAAAAAG TCT	324 0
26	H45_21 7-242	GACTTTTAAAGCTTTCTTTAGAA GAA	2289	TTCTTCTAAAGAAAGCTTAAAA GTC	324 1
26	H45_21 8-243	ACTTTTAAAGCTTTCTTTAGAAG AAT	2290	ATTCTTCTAAAGAAAGCTTAAAA AGT	324 2
26	H45_21 9-244	CTTTTAAAGCTTTCTTTAGAAGA ATA	2291	TATTCTTCTAAAGAAAGCTTAAA AAG	324 3
26	H45_22 0-245	TTTTAAAGCTTTCTTTAGAAGAA TAT	2292	ATATTCTTCTAAAGAAAGCTTAA AAA	324 4

[Таблица 7-40]

27	H45_15 7-183	CTGTCAGACAGAAAAAGAGGTA GGGC	2293	GCCCTACCTCTTTTTCTGTCTG ACAG	324 5
27	H45_15 8-184	TGTCAGACAGAAAAAGAGGTAG GGCG	2294	CGCCCTACCTCTTTTTCTGTCT GACA	324 6
27	H45_15 9-185	GTCAGACAGAAAAAGAGGTAGG GCGA	2295	TCGCCCTACCTCTTTTTCTGTCT TGAC	324 7
27	H45_16 0-186	TCAGACAGAAAAAGAGGTAGGG CGAC	2296	GTCGCCCTACCTCTTTTTCTGTCT CTGA	324 8
27	H45_16 1-187	CAGACAGAAAAAGAGGTAGGGG GACA	2297	TGTCGCCCTACCTCTTTTTCTGT TCTG	324 9
27	H45_16 2-188	AGACAGAAAAAGAGGTAGGGCG ACAG	2298	CTGTCGCCCTACCTCTTTTTCT GTCT	325 0
27	H45_16 3-189	GACAGAAAAAGAGGTAGGGCGA CAGA	2299	TCGTGCGCCCTACCTCTTTTTCT TGTC	325 1
27	H45_16 4-190	ACAGAAAAAGAGGTAGGGCGAC AGAT	2300	ATCTGTGCGCCCTACCTCTTTTT CTGT	325 2
27	H45_16 5-191	CAGAAAAAGAGGTAGGGCGACA GATC	2301	GATCTGTGCGCCCTACCTCTTTTT TCTG	325 3
27	H45_16 6-192	AGAAAAAGAGGTAGGGCGACAG ATCT	2302	AGATCTGTGCGCCCTACCTCTTTTT TTCT	325 4
27	H45_16 7-193	GAAAAAGAGGTAGGGCGACAGA TCTA	2303	TAGATCTGTGCGCCCTACCTCTTT TTTC	325 5
27	H45_16 8-194	AAAAAGAGGTAGGGCGACAGAT CTAA	2304	TTAGATCTGTGCGCCCTACCTCTT TTTT	325 6
27	H45_16 9-195	AAAAAGAGGTAGGGCGACAGATC TAAT	2305	ATTAGATCTGTGCGCCCTACCTCT TTTT	325 7
27	H45_17 0-196	AAAAGAGGTAGGGCGACAGATCT AATA	2306	TATTAGATCTGTGCGCCCTACCTC TTTT	325 8
27	H45_17 1-197	AAAGAGGTAGGGCGACAGATCTA ATAG	2307	CTATTAGATCTGTGCGCCCTACCT CTTT	325 9
27	H45_17 2-198	AAGAGGTAGGGCGACAGATCTAA TAGG	2308	CCTATTAGATCTGTGCGCCCTACC TCTT	326 0
27	H45_17 3-199	AGAGGTAGGGCGACAGATCTAAT AGGA	2309	TCCTATTAGATCTGTGCGCCCTAC CTCT	326 1
27	H45_17 4-200	GAGGTAGGGCGACAGATCTAATA GGAA	2310	TTCTATTAGATCTGTGCGCCCTA CCTC	326 2

[Таблица 7-41]

27	H45_17 5-201	AGGTAGGGCGACAGATCTAATAG GAAT	2311	ATTCCTATTAGATCTGTGCGCCT ACCT	326 3
27	H45_17 6-202	GGTAGGGCGACAGATCTAATAGG AATG	2312	CATTCTATTAGATCTGTGCGCC TACC	326 4
27	H45_17 7-203	GTAGGGCGACAGATCTAATAGGA ATGA	2313	TCATTCTATTAGATCTGTGCGCC CTAC	326 5
27	H45_17 8-204	TAGGGCGACAGATCTAATAGGAA TGAA	2314	TTCATTCTATTAGATCTGTGCGC CCTA	326 6
27	H45_17 9-205	AGGGCGACAGATCTAATAGGAAT GAAA	2315	TTTCATTCTATTAGATCTGTGCG CCCT	326 7
27	H45_18 0-206	GGGCGACAGATCTAATAGGAATG AAAA	2316	TTTTATTCTATTAGATCTGTGCG GCCC	326 8
27	H45_18 1-207	GGCGACAGATCTAATAGGAATGA AAAC	2317	GTTTTATTCTATTAGATCTGTG CGCC	326 9
27	H45_18 2-208	GCGACAGATCTAATAGGAATGAA AACA	2318	TGTTTTATTCTATTAGATCTGTG TCGC	327 0
27	H45_18 3-209	CGACAGATCTAATAGGAATGAAA ACAT	2319	ATGTTTTATTCTATTAGATCTGT GTCG	327 1
27	H45_18 4-210	GACAGATCTAATAGGAATGAAAA CATT	2320	AATGTTTTATTCTATTAGATCTGT TGTC	327 2
27	H45_18 5-211	ACAGATCTAATAGGAATGAAAAAC ATTT	2321	AAATGTTTTATTCTATTAGATCTGT CTGT	327 3
27	H45_18 6-212	CAGATCTAATAGGAATGAAAAACA TTTT	2322	AAAATGTTTTATTCTATTAGATCTGT TCTG	327 4
27	H45_18 7-213	AGATCTAATAGGAATGAAAACAT TTTA	2323	TAAAATGTTTTATTCTATTAGATCTGT ATCT	327 5
27	H45_18 8-214	GATCTAATAGGAATGAAAACATT TTAG	2324	CTAAAATGTTTTATTCTATTAGATCTGT GATC	327 6
27	H45_18 9-215	ATCTAATAGGAATGAAAACATTT TAGC	2325	GCTAAAATGTTTTATTCTATTAGATCTGT AGAT	327 7
27	H45_19 0-216	TCTAATAGGAATGAAAACATTTT AGCA	2326	TGCTAAAATGTTTTATTCTATTAGATCTGT TAGA	327 8
27	H45_19 1-217	CTAATAGGAATGAAAACATTTTA GCAG	2327	CTGCTAAAATGTTTTATTCTATTAGATCTGT TTAG	327 9
27	H45_19 2-218	TAATAGGAATGAAAACATTTTAG CAGA	2328	TCTGCTAAAATGTTTTATTCTATTAGATCTGT ATTA	328 0

[Таблица 7-42]

27	H45_19 3-219	AATAGGAATGAAAACATTTTAGC AGAC	2329	GTCTGCTAAAATGTTTTTCATCC TATT	328 1
27	H45_19 4-220	ATAGGAATGAAAACATTTTAGCA GACT	2330	AGTCTGCTAAAATGTTTTTCATC CTAT	328 2
27	H45_19 5-221	TAGGAATGAAAACATTTTAGCAG ACTT	2331	AAGTCTGCTAAAATGTTTTCAT CCTA	328 3
27	H45_19 6-222	AGGAATGAAAACATTTTAGCAGA CTTT	2332	AAAGTCTGCTAAAATGTTTTCAT TCCT	328 4
27	H45_19 7-223	GGAATGAAAACATTTTAGCAGAC TTTT	2333	AAAAGTCTGCTAAAATGTTTTCA TTCC	328 5
27	H45_19 8-224	GAATGAAAACATTTTAGCAGACT TTTT	2334	AAAAAGTCTGCTAAAATGTTTTC ATTC	328 6
27	H45_19 9-225	AATGAAAACATTTTAGCAGACTT TTTA	2335	TAAAAGTCTGCTAAAATGTTTT CATT	328 7
27	H45_20 0-226	ATGAAAACATTTTAGCAGACTTT TTAA	2336	TTAAAAGTCTGCTAAAATGTTT TCAT	328 8
27	H45_20 1-227	TGAAAACATTTTAGCAGACTTTT TAAG	2337	CTTAAAAGTCTGCTAAAATGT TTCA	328 9
27	H45_20 2-228	GAAAACATTTTAGCAGACTTTTT AAGC	2338	GCTTAAAAGTCTGCTAAAATGT TTTC	329 0
27	H45_20 3-229	AAAACATTTTAGCAGACTTTTTA AGCT	2339	AGCTTAAAAGTCTGCTAAAATG TTTT	329 1
27	H45_20 4-230	AAACATTTTAGCAGACTTTTTAA GCTT	2340	AAGCTTAAAAGTCTGCTAAAAT GTTT	329 2
27	H45_20 5-231	AACATTTTAGCAGACTTTTTAAG CTTT	2341	AAAGCTTAAAAGTCTGCTAAAA TGTT	329 3
27	H45_20 6-232	ACATTTTAGCAGACTTTTTAAGC TTTC	2342	GAAAGCTTAAAAGTCTGCTAAA ATGT	329 4
27	H45_20 7-233	CATTTTAGCAGACTTTTTAAGCT TTCT	2343	AGAAAGCTTAAAAGTCTGCTAA AATG	329 5
27	H45_20 8-234	ATTTTAGCAGACTTTTTAAGCTT TCTT	2344	AAGAAAGCTTAAAAGTCTGCTA AAAT	329 6
27	H45_20 9-235	TTTTAGCAGACTTTTTAAGCTTT CTTT	2345	AAAGAAAGCTTAAAAGTCTGCT AAAA	329 7
27	H45_21 0-236	TTTAGCAGACTTTTTAAGCTTTC TTTA	2346	TAAAGAAAGCTTAAAAGTCTGC TAAA	329 8

[Таблица 7-43]

27	H45_21 1-237	TTAGCAGACTTTTAAAGCTTCT TTAG	2347	CTAAAGAAAGCTTAAAAAGTCTG CTAA	329 9
27	H45_21 2-238	TAGCAGACTTTTAAAGCTTCTT TAGA	2348	TCTAAAGAAAGCTTAAAAAGTCT GCTA	330 0
27	H45_21 3-239	AGCAGACTTTTAAAGCTTCTTT AGAA	2349	TTCTAAAGAAAGCTTAAAAAGTC TGCT	330 1
27	H45_21 4-240	GCAGACTTTTAAAGCTTCTTTA GAAG	2350	CTTCTAAAGAAAGCTTAAAAAGT CTGC	330 2
27	H45_21 5-241	CAGACTTTTAAAGCTTCTTTAG AAGA	2351	TCTTCTAAAGAAAGCTTAAAAAG TCTG	330 3
27	H45_21 6-242	AGACTTTTAAAGCTTCTTTAGA AGAA	2352	TTCTTCTAAAGAAAGCTTAAAA GTCT	330 4
27	H45_21 7-243	GACTTTTAAAGCTTCTTTAGAA GAAT	2353	ATTCTTCTAAAGAAAGCTTAAAA AGTC	330 5
27	H45_21 8-244	ACTTTTAAAGCTTCTTTAGAAG AATA	2354	TATTCTTCTAAAGAAAGCTTAAA AAGT	330 6
27	H45_21 9-245	CTTTTAAAGCTTCTTTAGAAGA ATAT	2355	ATATTCTTCTAAAGAAAGCTTAA AAAG	330 7
27	H45_22 0-246	TTTTAAAGCTTCTTTAGAAGAA TATT	2356	AATATTCTTCTAAAGAAAGCTTA AAAA	330 8
28	H45_15 6-183	GCTGTCAGACAGAAAAAAGAGGT AGGGC	2357	GCCCTACCTCTTTTTCTGTCTG ACAGC	330 9
28	H45_15 7-184	CTGTCAGACAGAAAAAAGAGGTA GGGCG	2358	CGCCCTACCTCTTTTTCTGTCT GACAG	331 0
28	H45_15 8-185	TGTCAGACAGAAAAAAGAGGTAG GGCGA	2359	TCGCCCTACCTCTTTTTCTGTG TGACA	331 1
28	H45_15 9-186	GTCAGACAGAAAAAAGAGGTAGG GCGAC	2360	GTCGCCCTACCTCTTTTTCTGT CTGAC	331 2
28	H45_16 0-187	TCAGACAGAAAAAAGAGGTAGGG CGACA	2361	TGTCGCCCTACCTCTTTTTCTG TCTGA	331 3
28	H45_16 1-188	CAGACAGAAAAAAGAGGTAGGGC GACAG	2362	CTGTCGCCCTACCTCTTTTTCT GTCTG	331 4
28	H45_16 2-189	AGACAGAAAAAAGAGGTAGGGCG ACAGA	2363	TCTGTGCCCTACCTCTTTTTCT TGTCT	331 5
28	H45_16 3-190	GACAGAAAAAAGAGGTAGGGCGA CAGAT	2364	ATCTGTGCCCTACCTCTTTTT CTGTC	331 6

[Таблица 7-44]

28	H45_16 4-191	ACAGAAAAAGAGGTAGGGCGAC AGAIC	2365	GATCTGTCGCCCTACCTCTTTT TCTGT	331 7
28	H45_16 5-192	CAGAAAAAGAGGTAGGGCGACA GATCT	2366	AGATCTGTCGCCCTACCTCTTT TTCTG	331 8
28	H45_16 6-193	AGAAAAAGAGGTAGGGCGACAG ATCTA	2367	TAGATCTGTCGCCCTACCTCTTT TTTCT	331 9
28	H45_16 7-194	GAAAAAGAGGTAGGGCGACAGA TCTAA	2368	TTAGATCTGTCGCCCTACCTCTT TTTTC	332 0
28	H45_16 8-195	AAAAAGAGGTAGGGCGACAGAT CTAAT	2369	ATTAGATCTGTCGCCCTACCTCT TTTTT	332 1
28	H45_16 9-196	AAAAAGAGGTAGGGCGACAGATC TAATA	2370	TATTAGATCTGTCGCCCTACCTC TTTTT	332 2
28	H45_17 0-197	AAAAGAGGTAGGGCGACAGATCT AATAG	2371	CTATTAGATCTGTCGCCCTACCT CTTTT	332 3
28	H45_17 1-198	AAAGAGGTAGGGCGACAGATCTA ATAGG	2372	CCTATTAGATCTGTCGCCCTACC TCTTT	332 4
28	H45_17 2-199	AAGAGGTAGGGCGACAGATCTAA TAGGA	2373	TCCTATTAGATCTGTCGCCCTAC CTCTT	332 5
28	H45_17 3-200	AGAGGTAGGGCGACAGATCTAAT AGGAA	2374	TTCCTATTAGATCTGTCGCCCTA CCTCT	332 6
28	H45_17 4-201	GAGGTAGGGCGACAGATCTAATA GGAAT	2375	ATTCCTATTAGATCTGTCGCCCT ACCTC	332 7
28	H45_17 5-202	AGGTAGGGCGACAGATCTAATAG GAATG	2376	CATTCCCTATTAGATCTGTCGCC TACCT	332 8
28	H45_17 6-203	GGTAGGGCGACAGATCTAATAGG AATGA	2377	TCATTCCCTATTAGATCTGTCGCC CTACC	332 9
28	H45_17 7-204	GTAGGGCGACAGATCTAATAGGA ATGAA	2378	TTCATTCCCTATTAGATCTGTCGC CCTAC	333 0
28	H45_17 8-205	TAGGGCGACAGATCTAATAGGAA TGAAA	2379	TTTCATTCCCTATTAGATCTGTCG CCCTA	333 1
28	H45_17 9-206	AGGGCGACAGATCTAATAGGAAT GAAAA	2380	TTTTATTCCCTATTAGATCTGTC GCCCT	333 2
28	H45_18 0-207	GGGCGACAGATCTAATAGGAATG AAAAC	2381	GTTTTATTCCCTATTAGATCTGT CGCCC	333 3
28	H45_18 1-208	GGCGACAGATCTAATAGGAATGA AAACA	2382	TGTTTTATTCCCTATTAGATCTG TCGCC	333 4

[Таблица 7-45]

28	H45_18 2-209	GCGACAGATCTAATAGGAATGAA AACAT	2383	ATGTTTTTCATTCCCTATTAGATCT GTCCG	333 5
28	H45_18 3-210	CGACAGATCTAATAGGAATGAAA ACATT	2384	AATGTTTTTCATTCCCTATTAGATC TGTCG	333 6
28	H45_18 4-211	GACAGATCTAATAGGAATGAAAA CATTT	2385	AAATGTTTTTCATTCCCTATTAGAT CTGTC	333 7
28	H45_18 5-212	ACAGATCTAATAGGAATGAAAAAC ATTTT	2386	AAAATGTTTTTCATTCCCTATTAGA TCGTG	333 8
28	H45_18 6-213	CAGATCTAATAGGAATGAAAAACA TTTTA	2387	TAAAATGTTTTTCATTCCCTATTAG ATCTG	333 9
28	H45_18 7-214	AGATCTAATAGGAATGAAAAACAT TTTAG	2388	CTAAAATGTTTTTCATTCCCTATTA GATCT	334 0
28	H45_18 8-215	GATCTAATAGGAATGAAAAACATT TTAGC	2389	GCTAAAATGTTTTTCATTCCCTATT AGATC	334 1
28	H45_18 9-216	ATCTAATAGGAATGAAAAACATTT TAGCA	2390	TGCTAAAATGTTTTTCATTCCCTAT TAGAT	334 2
28	H45_19 0-217	TCTAATAGGAATGAAAAACATTTT AGCAG	2391	CTGCTAAAATGTTTTTCATTCCCTA TTAGA	334 3
28	H45_19 1-218	CTAATAGGAATGAAAAACATTTTA GCAGA	2392	TCTGCTAAAATGTTTTTCATTCCCT ATTAG	334 4
28	H45_19 2-219	TAATAGGAATGAAAAACATTTTAG CAGAC	2393	GTCTGCTAAAATGTTTTTCATTCC TATTA	334 5
28	H45_19 3-220	AATAGGAATGAAAAACATTTTAGC AGACT	2394	AGTCTGCTAAAATGTTTTTCATT CTATT	334 6
28	H45_19 4-221	ATAGGAATGAAAAACATTTTAGCA GACTT	2395	AAGTCTGCTAAAATGTTTTTCATT CCTAT	334 7
28	H45_19 5-222	TAGGAATGAAAAACATTTTAGCAG ACTTT	2396	AAAGTCTGCTAAAATGTTTTTCAT TCCTA	334 8
28	H45_19 6-223	AGGAATGAAAAACATTTTAGCAGA CTTTT	2397	AAAAGTCTGCTAAAATGTTTTTCA TTCCT	334 9
28	H45_19 7-224	GGAATGAAAAACATTTTAGCAGAC TTTTT	2398	AAAAAGTCTGCTAAAATGTTTTTC ATTCC	335 0
28	H45_19 8-225	GAATGAAAAACATTTTAGCAGACT TTTTA	2399	TAAAAAGTCTGCTAAAATGTTTT CATT	335 1
28	H45_19 9-226	AATGAAAAACATTTTAGCAGACTT TTTAA	2400	TTAAAAAGTCTGCTAAAATGTTTT TCATT	335 2

[Таблица 7-46]

28	H45_20 0-227	ATGAAAACATTTTAGCAGACTTT TTAAG	2401	CTTAAAAAGTCTGCTAAAAATGTT TTCAT	335 3
28	H45_20 1-228	TGAAAACATTTTAGCAGACTTTT TAAGC	2402	GCTTAAAAAGTCTGCTAAAAATGT TTTCA	335 4
28	H45_20 2-229	GAAAACATTTTAGCAGACTTTT AAGCT	2403	AGCTTAAAAAGTCTGCTAAAAATG TTTTC	335 5
28	H45_20 3-230	AAAAACATTTTAGCAGACTTTT AGCTT	2404	AAGCTTAAAAAGTCTGCTAAAAAT GTTTT	335 6
28	H45_20 4-231	AAACATTTTAGCAGACTTTT GCTTT	2405	AAAGCTTAAAAAGTCTGCTAAAA TGTTT	335 7
28	H45_20 5-232	AACATTTTAGCAGACTTTT CTTTC	2406	GAAAGCTTAAAAAGTCTGCTAAA ATGTT	335 8
28	H45_20 6-233	ACATTTTAGCAGACTTTT TTTCT	2407	AGAAAGCTTAAAAAGTCTGCTAA AATGT	335 9
28	H45_20 7-234	CATTTTAGCAGACTTTT TTCTT	2408	AAGAAAGCTTAAAAAGTCTGCTA AAATG	336 0
28	H45_20 8-235	ATTTTAGCAGACTTTT TCTTT	2409	AAAGAAAGCTTAAAAAGTCTGCT AAAAT	336 1
28	H45_20 9-236	TTTTAGCAGACTTTT CTTTA	2410	TAAAGAAAGCTTAAAAAGTCTGC TAAAA	336 2
28	H45_21 0-237	TTTAGCAGACTTTT TTTAG	2411	CTAAAGAAAGCTTAAAAAGTCTG CTAAA	336 3
28	H45_21 1-238	TTAGCAGACTTTT TTAGA	2412	TCTAAAGAAAGCTTAAAAAGTCT GCTAA	336 4
28	H45_21 2-239	TAGCAGACTTTT TAGAA	2413	TTCTAAAGAAAGCTTAAAAAGTC TGCTA	336 5
28	H45_21 3-240	AGCAGACTTTT AGAAG	2414	CTTCTAAAGAAAGCTTAAAAAGT CTGCT	336 6
28	H45_21 4-241	GCAGACTTTT GAAGA	2415	TCTTCTAAAGAAAGCTTAAAAAG TCTGC	336 7
28	H45_21 5-242	CAGACTTTT AAGAA	2416	TTCTTCTAAAGAAAGCTTAAAA GTCTG	336 8
28	H45_21 6-243	AGACTTTT AGAAT	2417	ATTCTTCTAAAGAAAGCTTAAAA AGTCT	336 9
28	H45_21 7-244	GACTTTT GAATA	2418	TATTCTTCTAAAGAAAGCTTAAA AAGTC	337 0

[Таблица 7-47]

28	H45_21 8-245	ACTTTTAAAGCTTTCTTTAGAAG AAIAT	2419	ATATTCTTCTAAAGAAAGCTTAA AAAGT	337 1
28	H45_21 9-246	CTTTTAAAGCTTTCTTTAGAAGA ATATT	2420	AATATTCTTCTAAAGAAAGCTTA AAAAG	337 2
28	H45_22 0-247	TTTTTAAAGCTTTCTTTAGAAGAA TATTT	2421	AAATATTCTTCTAAAGAAAGCTT AAAAA	337 3
29	H45_15 5-183	AGCTGTCAGACAGAAAAAAGAGG TAGGGC	2422	GCCCTACCTCTTTTTTCTGTCTG ACAGCT	337 4
29	H45_15 6-184	GCTGTCAGACAGAAAAAAGAGGT AGGGCG	2423	CGCCCTACCTCTTTTTTCTGTCT GACAGC	337 5
29	H45_15 7-185	CTGTCAGACAGAAAAAAGAGGTA GGCGCA	2424	TCGCCCTACCTCTTTTTTCTGTC TGACAG	337 6
29	H45_15 8-186	TGTCAGACAGAAAAAAGAGGTAG GGCGAC	2425	GTCGCCCTACCTCTTTTTTCTGT CTGACA	337 7
29	H45_15 9-187	GTCAGACAGAAAAAAGAGGTAGG GCGACA	2426	TGTCGCCCTACCTCTTTTTTCTG TCTGAC	337 8
29	H45_16 0-188	TCAGACAGAAAAAAGAGGTAGGG CGACAG	2427	CTGTCGCCCTACCTCTTTTTTCT GTCTGA	337 9
29	H45_16 1-189	CAGACAGAAAAAAGAGGTAGGGC GACAGA	2428	TCGTGCGCCCTACCTCTTTTTTC TGTCIG	338 0
29	H45_16 2-190	AGACAGAAAAAAGAGGTAGGGCG ACAGAT	2429	ATCTGTGCGCCCTACCTCTTTTT CTGTCT	338 1
29	H45_16 3-191	GACAGAAAAAAGAGGTAGGGCGA CAGATC	2430	GATCTGTGCGCCCTACCTCTTTTT TCIGTC	338 2
29	H45_16 4-192	ACAGAAAAAAGAGGTAGGGCGAC AGATCT	2431	AGATCTGTGCGCCCTACCTCTTTT TTCTGT	338 3
29	H45_16 5-193	CAGAAAAAAGAGGTAGGGCGACA GATCTA	2432	TAGATCTGTGCGCCCTACCTCTTT TTTCTG	338 4
29	H45_16 6-194	AGAAAAAAGAGGTAGGGCGACAG ATCTAA	2433	TTAGATCTGTGCGCCCTACCTCTT TTTTCT	338 5
29	H45_16 7-195	GAAAAAAGAGGTAGGGCGACAGA TCTAAT	2434	ATTAGATCTGTGCGCCCTACCTCT TTTTTC	338 6
29	H45_16 8-196	AAAAAAGAGGTAGGGCGACAGAT CTAATA	2435	TATTAGATCTGTGCGCCCTACCTC TTTTTT	338 7
29	H45_16 9-197	AAAAAAGAGGTAGGGCGACAGATC TAAIAG	2436	CTATTAGATCTGTGCGCCCTACCT CTTTTT	338 8

[Таблица 7-48]

29	H45_17 0-198	AAAAGAGGTAGGGCGACAGATCT AATAGG	2437	CCTATTAGATCTGTCGCCCTACC TCTTTT	338 9
29	H45_17 1-199	AAAGAGGTAGGGCGACAGATCTA ATAGGA	2438	TCCTATTAGATCTGTCGCCCTAC CTCTTT	339 0
29	H45_17 2-200	AAGAGGTAGGGCGACAGATCTAA TAGGAA	2439	TTCCTATTAGATCTGTCGCCCTA CCTCTT	339 1
29	H45_17 3-201	AGAGGTAGGGCGACAGATCTAAT AGGAAT	2440	ATTCCTATTAGATCTGTCGCCCT ACCTCT	339 2
29	H45_17 4-202	GAGGTAGGGCGACAGATCTAATA GGAATG	2441	CATTCCTATTAGATCTGTCGCC TACCTC	339 3
29	H45_17 5-203	AGGTAGGGCGACAGATCTAATAG GAATGA	2442	TCATTCCTATTAGATCTGTCGCC CTACCT	339 4
29	H45_17 6-204	GGTAGGGCGACAGATCTAATAGG AATGAA	2443	TTCATTCCTATTAGATCTGTCGC CCTACC	339 5
29	H45_17 7-205	GTAGGGCGACAGATCTAATAGGA ATGAAA	2444	TTTCATTCCTATTAGATCTGTCG CCCTAC	339 6
29	H45_17 8-206	TAGGGCGACAGATCTAATAGGAA TGAAAA	2445	TTTTCATTCCTATTAGATCTGTC GCCCTA	339 7
29	H45_17 9-207	AGGCGACAGATCTAATAGGAAT GAAAAAC	2446	GTTTTCAITCCTATTAGATCTGT CGCCCT	339 8
29	H45_18 0-208	GGGCGACAGATCTAATAGGAATG AAAACA	2447	TGTTTTCATTCCTATTAGATCTG TCGCCC	339 9
29	H45_18 1-209	GGCGACAGATCTAATAGGAATGA AAACAT	2448	ATGTTTTCAITCCTATTAGATCT GTCGCC	340 0
29	H45_18 2-210	GCGACAGATCTAATAGGAATGAA AACATT	2449	AATGTTTTCATTCCTATTAGATC TGTCGC	340 1
29	H45_18 3-211	CGACAGATCTAATAGGAATGAAA ACATTT	2450	AAATGTTTTCATTCCTATTAGAT CTGTCG	340 2
29	H45_18 4-212	GACAGATCTAATAGGAATGAAAA CATTTT	2451	AAAAATGTTTTCATTCCTATTAGA TCTGTC	340 3
29	H45_18 5-213	ACAGATCTAATAGGAATGAAAAAC ATTTTA	2452	TAAAATGTTTTCATTCCTATTAG ATCTGT	340 4
29	H45_18 6-214	CAGATCTAATAGGAATGAAAAACA TTTTAG	2453	CTAAAATGTTTTCATTCCTATTA GATCTG	340 5
29	H45_18 7-215	AGATCTAATAGGAATGAAAAACAT TTTAGC	2454	GCTAAAATGTTTTCATTCCTATT AGATCT	340 6

[Таблица 7-49]

29	H45_18 8-216	GATCTAATAGGAATGAAAACATT TTAGCA	2455	TGCTAAAAATGTTTTCATTCCCTAT TAGATC	340 7
29	H45_18 9-217	ATCTAATAGGAATGAAAACATTT TAGCAG	2456	CTGCTAAAAATGTTTTCATTCCCTA TTAGAT	340 8
29	H45_19 0-218	TCTAATAGGAATGAAAACATTTT AGCAGA	2457	TCTGCTAAAAATGTTTTCATTCCCT ATTAGA	340 9
29	H45_19 1-219	CTAATAGGAATGAAAACATTTTA GCAGAC	2458	GTCTGCTAAAAATGTTTTCATTCC TATTAG	341 0
29	H45_19 2-220	TAATAGGAATGAAAACATTTTAG CAGACT	2459	AGTCTGCTAAAAATGTTTTCATTCT CTATTA	341 1
29	H45_19 3-221	AATAGGAATGAAAACATTTTAGC AGACTT	2460	AAGTCTGCTAAAAATGTTTTCATT CCTATT	341 2
29	H45_19 4-222	ATAGGAATGAAAACATTTTAGCA GACTTT	2461	AAAGTCTGCTAAAAATGTTTTCAT TCCTAT	341 3
29	H45_19 5-223	TAGGAATGAAAACATTTTAGCAG ACTTTT	2462	AAAAGTCTGCTAAAAATGTTTTC TTCCTA	341 4
29	H45_19 6-224	AGGAATGAAAACATTTTAGCAGA CTTTTT	2463	AAAAAGTCTGCTAAAAATGTTTTC ATTCCT	341 5
29	H45_19 7-225	GGAAATGAAAACATTTTAGCAGAC TTTTTA	2464	TAAAAAGTCTGCTAAAAATGTTT CATTCC	341 6
29	H45_19 8-226	GAATGAAAACATTTTAGCAGACT TTTTAA	2465	TTAAAAAGTCTGCTAAAAATGTT TCATT	341 7
29	H45_19 9-227	AATGAAAACATTTTAGCAGACTT TTTAAG	2466	CTTAAAAAGTCTGCTAAAAATGTT TTCATT	341 8
29	H45_20 0-228	ATGAAAACATTTTAGCAGACTTT TTAAGC	2467	GCTTAAAAAGTCTGCTAAAAATGT TTTCAT	341 9
29	H45_20 1-229	TGAAAACATTTTAGCAGACTTTT TAAGCT	2468	AGCTTAAAAAGTCTGCTAAAAATG TTTTCA	342 0
29	H45_20 2-230	GAAAACATTTTAGCAGACTTTTT AAGCTT	2469	AAGCTTAAAAAGTCTGCTAAAAAT GTTTTTC	342 1
29	H45_20 3-231	AAAACATTTTAGCAGACTTTTTA AGCTTT	2470	AAAGCTTAAAAAGTCTGCTAAAA TGTTTT	342 2
29	H45_20 4-232	AAACATTTTAGCAGACTTTTTAA GCTTTC	2471	GAAAGCTTAAAAAGTCTGCTAAA ATGTTT	342 3
29	H45_20 5-233	AACATTTTAGCAGACTTTTTAAG CTTCT	2472	AGAAAGCTTAAAAAGTCTGCTAA AATGTT	342 4

[Таблица 7-50]

29	H45_20 6-234	ACATTTTAGCAGACTTTTAAAGC TTTCTT	2473	AAGAAAGCTTAAAAAGTCTGCTA AAATCT	342 5
29	H45_20 7-235	CATTTTAGCAGACTTTTAAAGCT TTCTTT	2474	AAAGAAAGCTTAAAAAGTCTGCT AAAAATG	342 6
29	H45_20 8-236	ATTTTAGCAGACTTTTAAAGCTT TCTTTA	2475	TAAAGAAAGCTTAAAAAGTCTGC TAAAAT	342 7
29	H45_20 9-237	TTTTAGCAGACTTTTAAAGCTTT CTTTAG	2476	CTAAAGAAAGCTTAAAAAGTCTG CTAAAA	342 8
29	H45_21 0-238	TTTAGCAGACTTTTAAAGCTTTC TTAGA	2477	TCTAAAGAAAGCTTAAAAAGTCT GCTAAA	342 9
29	H45_21 1-239	TTAGCAGACTTTTAAAGCTTTCT TTAGAA	2478	TTCTAAAGAAAGCTTAAAAAGTC TGCTAA	343 0
29	H45_21 2-240	TAGCAGACTTTTAAAGCTTTCTT TAGAAG	2479	CTTCTAAAGAAAGCTTAAAAAGT CTGCTA	343 1
29	H45_21 3-241	AGCAGACTTTTAAAGCTTTCTTT AGAAGA	2480	TCTTCTAAAGAAAGCTTAAAAAG TCTGCT	343 2
29	H45_21 4-242	GCAGACTTTTAAAGCTTCTTTA GAAGAA	2481	TTCTTCTAAAGAAAGCTTAAAAA GTCTGC	343 3
29	H45_21 5-243	CAGACTTTTAAAGCTTCTTTAG AAGAAT	2482	ATTCTTCTAAAGAAAGCTTAAAA AGTCTG	343 4
29	H45_21 6-244	AGACTTTTAAAGCTTCTTTAGA AGAATA	2483	TATTCTTCTAAAGAAAGCTTAAA AAGTCT	343 5
29	H45_21 7-245	GACTTTTAAAGCTTCTTTAGAA GAATAT	2484	ATATTCTTCTAAAGAAAGCTTAA AAAGTC	343 6
29	H45_21 8-246	ACTTTTAAAGCTTCTTTAGAAG AATATT	2485	AATATTCTTCTAAAGAAAGCTTA AAAAGT	343 7
29	H45_21 9-247	CTTTTAAAGCTTCTTTAGAAGA ATATTT	2486	AAATATTCTTCTAAAGAAAGCTT AAAAAG	343 8
29	H45_22 0-248	TTTTTAAAGCTTCTTTAGAAGAA TATTC	2487	GAAATATTCTTCTAAAGAAAGCT TAAAAA	343 9
30	H45_15 4-183	CAGCTGTCAGACAGAAAAAAGAG GTAGGGC	2488	GCCCTACCTCTTTTTTCTGTCTG ACAGCTG	344 0
30	H45_15 5-184	AGCTGTCAGACAGAAAAAAGAGG TAGGGCG	2489	CGCCCTACCTCTTTTTTCTGTCT GACAGCT	344 1
30	H45_15 6-185	GCTGTCAGACAGAAAAAAGAGGT AGGGCGA	2490	TCGCCCTACCTCTTTTTTCTGTCT TGACAGC	344 2

[Таблица 7-51]

30	H45_15 7-186	CTGTCAGACAGAAAAAGAGGTA GGGCGAC	2491	GTCGCCCTACCTCTTTTTCTGT CTGACAG	344 3
30	H45_15 8-187	TGTCAGACAGAAAAAGAGGTAG GGCGACA	2492	TGTCGCCCTACCTCTTTTTCTG TCTGACA	344 4
30	H45_15 9-188	GTCAGACAGAAAAAGAGGTAGG GCGACAG	2493	CTGTCGCCCTACCTCTTTTTCT GTCTGAC	344 5
30	H45_16 0-189	TCAGACAGAAAAAGAGGTAGGG CGACAGA	2494	TCTGTGCCCTACCTCTTTTTTC TGTCTGA	344 6
30	H45_16 1-190	CAGACAGAAAAAGAGGTAGGGC GACAGAT	2495	ATCTGTGCCCTACCTCTTTTT CTGTCTG	344 7
30	H45_16 2-191	AGACAGAAAAAGAGGTAGGGCG ACAGATC	2496	GATCTGTGCCCTACCTCTTTTT TCTGTCT	344 8
30	H45_16 3-192	GACAGAAAAAGAGGTAGGGCGA CAGATCT	2497	AGATCTGTGCCCTACCTCTTTT TTCTGTC	344 9
30	H45_16 4-193	ACAGAAAAAGAGGTAGGGCGAC AGATCTA	2498	TAGATCTGTGCCCTACCTCTTT TTTCTGT	345 0
30	H45_16 5-194	CAGAAAAAGAGGTAGGGCGACA GATCTAA	2499	TTAGATCTGTGCCCTACCTCTT TTTTCTG	345 1
30	H45_16 6-195	AGAAAAAGAGGTAGGGCGACAG ATCTAAT	2500	ATTAGATCTGTGCCCTACCTCT TTTTTCT	345 2
30	H45_16 7-196	GAAAAAGAGGTAGGGCGACAGA TCTAATA	2501	TATTAGATCTGTGCCCTACCTC TTTTTTC	345 3
30	H45_16 8-197	AAAAAGAGGTAGGGCGACAGAT CTAATAG	2502	CTATTAGATCTGTGCCCTACCT CTTTTTT	345 4
30	H45_16 9-198	AAAAGAGGTAGGGCGACAGATC TAATAGG	2503	CCTATTAGATCTGTGCCCTACC TCTTTTT	345 5
30	H45_17 0-199	AAAAGAGGTAGGGCGACAGATCT AATAGGA	2504	TCCTATTAGATCTGTGCCCTAC CTCTTTT	345 6
30	H45_17 1-200	AAAGAGGTAGGGCGACAGATCTA ATAGGAA	2505	TTCCATTAGATCTGTGCCCTA CCTCTTT	345 7
30	H45_17 2-201	AAGAGGTAGGGCGACAGATCTAA TAGGAAT	2506	ATCCATTAGATCTGTGCCCT ACCTCTT	345 8
30	H45_17 3-202	AGAGGTAGGGCGACAGATCTAAT AGGAATG	2507	CATTCCTATTAGATCTGTGCC TACCTCT	345 9
30	H45_17 4-203	GAGGTAGGGCGACAGATCTAATA GGAATGA	2508	TCATTCCTATTAGATCTGTGCC CTACCTC	346 0

[Таблица 7-52]

30	H45_17 5-204	AGGTAGGGCGACAGATCTAATAG GAATGAA	2509	TTCATTCCCTATTAGATCTGTCG CCTACCT	346 1
30	H45_17 6-205	GGTAGGGCGACAGATCTAATAGG AATGAAA	2510	TTCATTCCCTATTAGATCTGTCG CCCTACC	346 2
30	H45_17 7-206	GTAGGGCGACAGATCTAATAGGA ATGAAAA	2511	TTTTATTCCCTATTAGATCTGTC GCCCTAC	346 3
30	H45_17 8-207	TAGGGCGACAGATCTAATAGGAA TGAAAAAC	2512	GTTTTATTCCCTATTAGATCTGT CGCCCTA	346 4
30	H45_17 9-208	AGGGCGACAGATCTAATAGGAAT GAAAACA	2513	TGTTTTATTCCCTATTAGATCTG TCGCCCT	346 5
30	H45_18 0-209	GGGCGACAGATCTAATAGGAATG AAAACAT	2514	ATGTTTTATTCCCTATTAGATCT GTCGCC	346 6
30	H45_18 1-210	GGCGACAGATCTAATAGGAATGA AAACATT	2515	AATGTTTTATTCCCTATTAGATC TGTCGCC	346 7
30	H45_18 2-211	GCGACAGATCTAATAGGAATGAA AACATTT	2516	AAATGTTTTATTCCCTATTAGAT CTGTCGC	346 8
30	H45_18 3-212	CGACAGATCTAATAGGAATGAAA ACATTTT	2517	AAAATGTTTTATTCCCTATTAGA TCTGTCG	346 9
30	H45_18 4-213	GACAGATCTAATAGGAATGAAAA CATTTTA	2518	TAAAATGTTTTATTCCCTATTAG ATCTGTC	347 0
30	H45_18 5-214	ACAGATCTAATAGGAATGAAAAC ATTTTAG	2519	CTAAAATGTTTTATTCCCTATTA GATCTGT	347 1
30	H45_18 6-215	CAGATCTAATAGGAATGAAAACA TTTTAGC	2520	GCTAAAATGTTTTATTCCCTATT AGATCTG	347 2
30	H45_18 7-216	AGATCTAATAGGAATGAAAACAT TTTAGCA	2521	TGCTAAAATGTTTTATTCCCTAT TAGATCT	347 3
30	H45_18 8-217	GATCTAATAGGAATGAAAACATT TTAGCAG	2522	CTGCTAAAATGTTTTATTCCCTA TTAGATC	347 4
30	H45_18 9-218	ATCTAATAGGAATGAAAACATTT TAGCAGA	2523	TCTGCTAAAATGTTTTATTCCCT ATTAGAT	347 5
30	H45_19 0-219	TCTAATAGGAATGAAAACATTTT AGCAGAC	2524	GCTGCTAAAATGTTTTATTCC TATTAGA	347 6
30	H45_19 1-220	CTAATAGGAATGAAAACATTTTA GCAGACT	2525	AGTCTGCTAAAATGTTTTATTCC CTATTAG	347 7
30	H45_19 2-221	TAATAGGAATGAAAACATTTTAG CAGACTT	2526	AAGTCTGCTAAAATGTTTTATT CCTATTA	347 8

[Таблица 7-53]

30	H45_19 3-222	AATAGGAATGAAAAACATTTTAGC AGACTTT	2527	AAAGTCTGCTAAAAATGTTTCAT TCCTATT	347 9
30	H45_19 4-223	ATAGGAATGAAAAACATTTTAGCA GACTTTT	2528	AAAAGTCTGCTAAAAATGTTTCA TTCCTAT	348 0
30	H45_19 5-224	TAGGAATGAAAAACATTTTAGCAG ACTTTT	2529	AAAAAGTCTGCTAAAAATGTTTC ATTCCTA	348 1
30	H45_19 6-225	AGGAATGAAAAACATTTTAGCAGA CTTTT	2530	TAAAAAGTCTGCTAAAAATGTTT CATTCC	348 2
30	H45_19 7-226	GGAATGAAAAACATTTTAGCAGAC TTTTTAA	2531	TTAAAAAGTCTGCTAAAAATGTT TCATTCC	348 3
30	H45_19 8-227	GAATGAAAAACATTTTAGCAGACT TTTTAAG	2532	CTTAAAAAGTCTGCTAAAAATGTT TTCATT	348 4
30	H45_19 9-228	AATGAAAAACATTTTAGCAGACTT TTTAAGC	2533	GCTTAAAAAGTCTGCTAAAAATGT TTTCATT	348 5
30	H45_20 0-229	ATGAAAAACATTTTAGCAGACTTT TTAAGCT	2534	AGCTTAAAAAGTCTGCTAAAAATG TTTTCAT	348 6
30	H45_20 1-230	TGAAAAACATTTTAGCAGACTTTT TAAGCTT	2535	AAGCTTAAAAAGTCTGCTAAAAAT GTTTTCA	348 7
30	H45_20 2-231	GAAAAACATTTTAGCAGACTTTT AAGCTTT	2536	AAAGCTTAAAAAGTCTGCTAAAA TGTTTT	348 8
30	H45_20 3-232	AAAACATTTTAGCAGACTTTTTA AGCTTTC	2537	GAAAGCTTAAAAAGTCTGCTAAA ATGTTTT	348 9
30	H45_20 4-233	AAACATTTTAGCAGACTTTTTAA GCTTCT	2538	AGAAAGCTTAAAAAGTCTGCTAA AATGTTT	349 0
30	H45_20 5-234	AACATTTTAGCAGACTTTTTAAG CTTCTT	2539	AAGAAAGCTTAAAAAGTCTGCTA AAATGTT	349 1
30	H45_20 6-235	ACATTTTAGCAGACTTTTTAAGC TTCTTT	2540	AAAGAAAGCTTAAAAAGTCTGCT AAAATGT	349 2
30	H45_20 7-236	CATTTTAGCAGACTTTTTAAGCT TTCTTTA	2541	TAAAGAAAGCTTAAAAAGTCTGCT TAAAATG	349 3
30	H45_20 8-237	ATTTTAGCAGACTTTTTAAGCTT TCTTTAG	2542	CTAAAGAAAGCTTAAAAAGTCTG CTAAAAT	349 4
30	H45_20 9-238	TTTAGCAGACTTTTTAAGCTTT CTTTAGA	2543	TCTAAAGAAAGCTTAAAAAGTCT GCTAAAA	349 5
30	H45_21 0-239	TTTAGCAGACTTTTTAAGCTTTC TTAGAA	2544	TTCTAAAGAAAGCTTAAAAAGTC TGCTAAA	349 6

[Таблица 7-54]

30	H45_21 1-240	TTAGCAGACTTTTAAAGCTTTCT TTAGAAG	2545	CTTCTAAAGAAAGCTTAAAAAGT CTGCTAA	349 7
30	H45_21 2-241	TAGCAGACTTTTAAAGCTTTCTT TAGAAGA	2546	TCTTCTAAAGAAAGCTTAAAAAG TCTGCTA	349 8
30	H45_21 3-242	AGCAGACTTTTAAAGCTTTCTTT AGAAGAA	2547	TTCTTCTAAAGAAAGCTTAAAA GTCTGCT	349 9
30	H45_21 4-243	GCAGACTTTTAAAGCTTTCTTTA GAAGAAT	2548	ATTCTTCTAAAGAAAGCTTAAAA AGTCTGC	350 0
30	H45_21 5-244	CAGACTTTTAAAGCTTTCTTTAG AAGAATA	2549	TATTCTTCTAAAGAAAGCTTAAA AAGTCTG	350 1
30	H45_21 6-245	AGACTTTTAAAGCTTTCTTTAGA AGAATAT	2550	ATATTCTTCTAAAGAAAGCTTAA AAAGTCT	350 2
30	H45_21 7-246	GACTTTTAAAGCTTTCTTTAGAA GAATATT	2551	AATATTCTTCTAAAGAAAGCTTA AAAAGTC	350 3
30	H45_21 8-247	ACTTTTAAAGCTTTCTTTAGAAG AATATTT	2552	AAATATTCTTCTAAAGAAAGCTT AAAAAGT	350 4
30	H45_21 9-248	CTTTTAAAGCTTTCTTTAGAAGA ATATTTT	2553	GAAATATTCTTCTAAAGAAAGCT TAAAAAG	350 5
30	H45_22 0-249	TTTTAAAGCTTTCTTTAGAAGAA TATTCA	2554	TGAAATATTCTTCTAAAGAAAGC TAAAAA	350 6

[0107]

В одном варианте осуществления изобретения, третий антисмысловый олигомер согласно изобретению содержит последовательность оснований, комплементарную:

(a) любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1603-2554;

(b) последовательности оснований, которая гибридизуется в жестких условиях с последовательностью оснований, комплементарной любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1603-2554;

(c) последовательности оснований, которая по меньшей мере на 85% идентична любой одной последовательностью оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1603-2554, и имеет длину в пределах $\pm 15\%$ длины любой выбранной последовательности оснований; или

(d) частичной последовательности оснований любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из последовательностей оснований (a), (b) и (c).

[0108]

В одном варианте осуществления изобретения, третий антисмысловый олигомер содержит, или состоит из нее, последовательность оснований, комплементарную:

(a) любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1611-1654, 1664-1707, 1718-1761, 1773-1816, 1829-1872, 1886-1929, 1944-1987, 2003-2046, 2063-2106, 2124-2167, 2186-2229, 2249-2292, 2313-2356, 2378-2421, 2444-2487 и 2511-2554;

(b) последовательности оснований, которая гибридизуется в жестких условиях с последовательностью оснований, комплементарной любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1611-1654, 1664-1707, 1718-1761, 1773-1816, 1829-1872, 1886-1929, 1944-1987, 2003-2046, 2063-2106, 2124-2167, 2186-2229, 2249-2292, 2313-2356, 2378-2421, 2444-2487 и 2511-2554;

(c) последовательности оснований, которая по меньшей мере на 85% идентична любой одной последовательностью оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1611-1654, 1664-1707, 1718-1761, 1773-1816, 1829-1872, 1886-1929, 1944-1987, 2003-2046, 2063-2106, 2124-2167, 2186-2229, 2249-2292, 2313-2356, 2378-2421, 2444-2487 и 2511-2554; и имеет длину в пределах $\pm 15\%$ длины любой выбранной последовательности оснований; или

(d) частичной последовательности оснований любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из последовательностей оснований (a), (b) и (c).

В одном варианте осуществления изобретения, третий антисмысловый олигомер содержит, или состоит из нее, последовательность оснований, комплементарную:

(a) любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1614-1654, 1667-1707, 1721-1761, 1776-1816, 1832-1872, 1889-1929, 1947-1987, 2006-2046, 2066-2106, 2127-2167, 2189-2229, 2252-2292, 2316-2356, 2381-2421, 2447-2487 и 2514-2554;

(b) последовательности оснований, которая гибридизуется в жестких условиях с последовательностью оснований, комплементарной любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1614-1654, 1667-1707, 1721-1761, 1776-1816, 1832-1872, 1889-1929, 1947-1987, 2006-2046, 2066-2106, 2127-2167, 2189-2229, 2252-2292, 2316-2356, 2381-2421, 2447-2487 и 2514-2554;

(c) последовательности оснований, которая по меньшей мере на 85% идентична любой одной последовательностью оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1614-1654, 1667-1707, 1721-1761, 1776-1816, 1832-1872, 1889-1929, 1947-1987, 2006-2046, 2066-2106, 2127-2167, 2189-2229, 2252-2292, 2316-2356, 2381-2421, 2447-2487 и 2514-2554; и имеет длину в пределах $\pm 15\%$ длины любой выбранной последовательности оснований; или

(d) частичной последовательности оснований любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из последовательностей оснований (a), (b) и (c).

В одном варианте осуществления изобретения, третий антисмысловый олигомер содержит, или состоит из нее, последовательность оснований, комплементарную:

(a) любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1617-1654, 1670-1707, 1724-1761, 1779-1816, 1835-1872, 1892-1929, 1950-1987, 2009-2046, 2069-2106, 2130-2167, 2192-2229, 2255-2292, 2319-2356, 2384-2421, 2450-2487 и 2517-2554;

(b) последовательности оснований, которая гибридизуется в жестких условиях с последовательностью оснований, комплементарной любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1617-1654, 1670-1707, 1724-1761, 1779-1816, 1835-1872, 1892-1929, 1950-1987, 2009-2046, 2069- 2106, 2130-2167, 2192-2229, 2255-2292, 2319-2356, 2384-2421, 2450-2487 и 2517-2554;

(c) последовательности оснований, которая по меньшей мере на 85% идентична любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1617-1654, 1670-1707, 1724-1761, 1779-1816, 1835-1872, 1892-1929, 1950-1987, 2009-2046, 2069- 2106, 2130-2167, 2192-2229, 2255-2292, 2319-2356, 2384-2421, 2450-2487 и 2517-2554; и имеет длину в пределах $\pm 15\%$ длины любой выбранной последовательности оснований; или

(d) частичной последовательности оснований любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из последовательностей оснований (a), (b) и (c).

[0109]

В данном случае, последовательность оснований (c) представляет собой мутантный тип последовательности оснований (a), и примеры такого мутантного типа также включают:

(c-1) последовательность оснований, которая по меньшей мере на 85% идентична любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1603-2554, и имеет длину в пределах $\pm 15\%$ длины любой выбранной последовательности оснований,

(c-2) последовательность оснований, которая по меньшей мере на 86% идентична любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1603-2554, и имеет длину в пределах $\pm 14\%$ длины любой выбранной последовательности оснований,

(c-3) последовательность оснований, которая по меньшей мере на 87% идентична любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1603-2554, и имеет длину в пределах $\pm 13\%$ длины любой выбранной последовательности оснований,

(c-4) последовательность оснований, которая по меньшей мере на 88% идентична любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1603-2554, и имеет длину в пределах $\pm 12\%$ длины любой выбранной последовательности оснований,

(c-5) последовательность оснований, которая по меньшей мере на 89% идентична любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1603-2554, и имеет длину в пределах $\pm 11\%$ длины любой выбранной последовательности оснований,

(c-6) последовательность оснований, которая по меньшей мере на 90% идентична любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID

из SEQ ID NO: 1603-2554, и имеет длину в пределах $\pm 0,5\%$ длины любой выбранной последовательности оснований.

[0110]

В одном варианте осуществления изобретения, третий антисмысловый олигомер содержит, или состоит из нее:

(a) любую одну последовательность оснований, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 2555-3506; или

(b) последовательность оснований, которая по меньшей мере на 85% идентична любой одной последовательностью оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 2555-3506, и имеет длину в пределах $\pm 15\%$ длины любой выбранной последовательности оснований.

[0111]

В данном случае, последовательность оснований (b) представляет собой мутантный тип последовательности оснований (a), и примеры такого мутантного типа также включают:

(b-1) последовательность оснований, которая по меньшей мере на 85% идентична любой одной последовательностью оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 2555-3506, и имеет длину в пределах $\pm 15\%$ длины любой одной выбранной последовательности оснований,

(b-2) последовательность оснований, которая по меньшей мере на 86% идентична любой одной последовательностью оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 2555-3506, и имеет длину в пределах $\pm 14\%$ длины любой одной выбранной последовательности оснований,

(b-3) последовательность оснований, которая по меньшей мере на 87% идентична любой одной последовательностью оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 2555-3506, и имеет длину в пределах $\pm 13\%$ длины любой одной выбранной последовательности оснований,

(b-4) последовательность оснований, которая по меньшей мере на 88% идентична любой одной последовательностью оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 2555-3506, и имеет длину в пределах $\pm 12\%$ длины любой одной выбранной последовательности оснований,

(b-5) последовательность оснований, которая по меньшей мере на 89% идентична любой одной последовательностью оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 2555-3506, и имеет длину в пределах $\pm 11\%$ длины любой одной выбранной последовательности оснований,

(b-6) последовательность оснований, которая по меньшей мере на 90% идентична любой одной последовательностью оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 2555-3506, и имеет длину в пределах $\pm 10\%$ длины любой одной выбранной последовательности оснований,

(b-7) последовательность оснований, которая по меньшей мере на 91% идентична

В одном варианте осуществления изобретения, третий антисмысловой олигомер согласно изобретению содержит, или состоит из нее, любую одну последовательность оснований, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 2555-3506.

[0113]

В одном варианте осуществления изобретения, третий антисмысловой олигомер содержит, или состоит из нее, последовательность оснований, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 3060, 3065, 3077, 3082, 3087, 3090, 3096, 3108, 3119 и 3320. В одном варианте осуществления изобретения, третий антисмысловой олигомер содержит, или состоит из нее, последовательность оснований, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 3077, 3082, 3087, 3090, 3096, 3108 и 3119. В одном варианте осуществления изобретения, третий антисмысловой олигомер содержит, или состоит из нее, последовательность оснований, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 3082, 3087, 3090, 3096, 3108 и 3119.

[0114]

Комбинация олигомера первого звена и олигомера второго звена, содержащихся в первом антисмысловом олигомере согласно изобретению, и во втором антисмысловом олигомере согласно изобретению (необязательно в третьем антисмысловом олигомере согласно изобретению) не имеет конкретных ограничений ограничена, и может быть использована любая комбинация.

[0115]

В одном варианте осуществления изобретения, первый антисмысловой олигомер содержит олигомер первого звена и олигомер второго звена с 5'-концов в указанном порядке, и

олигомер первого звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 1201, олигомер второго звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 151, а второй антисмысловой олигомер содержит, или состоит из нее, последовательность оснований SEQ ID NO: 4950,

олигомер первого звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 1201, олигомер второго звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 201, а второй антисмысловой олигомер содержит, или состоит из нее, последовательность оснований SEQ ID NO: 4950,

олигомер первого звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 1201, олигомер второго звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 203, а второй антисмысловой олигомер содержит, или состоит из нее, последовательность оснований SEQ ID NO: 4950,

олигомер первого звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 1201, олигомер второго звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 205, а второй антисмысловой олигомер содержит, или состоит из нее, последовательность оснований SEQ ID NO: 4950,

олигомер первого звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 1239,

олигомер второго звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 151, а второй антисмысловый олигомер содержит, или состоит из нее, последовательность оснований SEQ ID NO: 4926,

олигомер первого звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 1201, олигомер второго звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 151, а второй антисмысловый олигомер содержит, или состоит из нее, последовательность оснований SEQ ID NO: 4936,

олигомер первого звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 1201, олигомер второго звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 151, а второй антисмысловый олигомер содержит, или состоит из нее, последовательность оснований SEQ ID NO: 4977, или

олигомер первого звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 1180, олигомер второго звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 151, а второй антисмысловый олигомер содержит, или состоит из нее, последовательность оснований SEQ ID NO: 4977.

[0116]

В одном варианте осуществления изобретения, первый антисмысловый олигомер содержит олигомер первого звена и олигомер второго звена с 5'-концов в указанном порядке, где олигомер первого звена содержит любую одну последовательность оснований, выбранную из SEQ ID NO: 907-1602, олигомер второго звена содержит любую одну последовательность оснований, выбранную из SEQ ID NO: 106-210, а второй антисмысловый олигомер содержит любую одну последовательность оснований, выбранную из SEQ ID NO: 4299-5090. В одном варианте осуществления изобретения, первый антисмысловый олигомер содержит олигомер первого звена и олигомер второго звена с 5'-концов в указанном порядке, где олигомер первого звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 1201, олигомер второго звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 151, а второй антисмысловый олигомер содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 4950 или 4880 (предпочтительно 4950).

[0117]

В одном варианте осуществления изобретения, первый антисмысловый олигомер содержит олигомер первого звена и олигомер второго звена с 5'-концов в указанном порядке, и

олигомер первого звена содержит, или состоит из нее, последовательность оснований SEQ ID NO: 1201, олигомер второго звена содержит, или состоит из нее, последовательность оснований SEQ ID NO: 151, второй антисмысловый олигомер содержит, или состоит из нее, последовательность оснований SEQ ID NO: 4950, а третий антисмысловый олигомер содержит, или состоит из нее, последовательность оснований SEQ ID NO: 3082,

олигомер первого звена содержит, или состоит из нее, последовательность

SEQ ID NO: 3096.

[0118]

В одном варианте осуществления изобретения, первый антисмысловый олигомер содержит олигомер первого звена и олигомер второго звена с 5'-концов в указанном порядке, где олигомер первого звена содержит любую одну последовательность оснований, выбранную из SEQ ID NO: 907-1602, олигомер второго звена содержит любую одну последовательность оснований, выбранную из SEQ ID NO: 106-210, второй антисмысловый олигомер содержит любую одну последовательность оснований, выбранную из SEQ ID NO: 4299-5090, а третий антисмысловый олигомер содержит любую одну последовательность оснований, выбранную из SEQ ID NO: 2555-3506. В одном варианте осуществления изобретения, первый антисмысловый олигомер содержит олигомер первого звена и олигомер второго звена с 5'-концов в указанном порядке, где олигомер первого звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 1201, олигомер второго звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 151, второй антисмысловый олигомер содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 4950 или 4880 (предпочтительно 4950), а третий антисмысловый олигомер содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 3082, 3090 или 3096.

[0119]

Антисмысловый олигомер согласно изобретению (включая антисмысловый олигомер связанного типа согласно изобретению) может представлять собой олигонуклеотид, морфолиноолигомер или олигомер на основе пептид-нуклеиновой кислоты (PNA) (далее также называемые «антисмысловым олигонуклеотидом согласно изобретению», «антисмысловым морфолиноолигомером согласно изобретению или «антисмысловым олигомером на основе пептид-нуклеиновой кислоты согласно изобретению»).

[0120]

Антисмысловый олигонуклеотид согласно изобретению представляет собой антисмысловый олигомер, состоящий из нуклеотидов в качестве составных звеньев. Такие нуклеотиды могут представлять собой любые из рибонуклеотидов, дезоксирибонуклеотидов и модифицированных нуклеотидов.

[0121]

Модифицированный нуклеотид относится к нуклеотиду, имеющему полностью или частично модифицированные азотистые основания, сахарные фрагменты и/или фосфат-связывающие области, которые составляют рибонуклеотид или дезоксирибонуклеотид.

[0122]

Азотистое основание включает, например, аденин, гуанин, гипоксантин, цитозин, тимин, урацил и их модифицированные основания. Примерами таких модифицированных оснований являются, но не ограничиваются ими, псевдоурацил, 3-метилурацил, дигидроурацил, 5-алкилцитозины (например, 5-метилцитозин), 5-алкилурацилы (например, 5-этилурацил), 5-галоурацилы (например, 5-бромуррацил), 6-азапиримидин, 6-

алкилпиримидины (например, 6-метилурацил), 2-тиоурацил, 4-тиоурацил, 4-ацетилцитозин, 5-(карбоксихидроксиметил)урацил, 5'-карбоксиметиламинометил-2-тиоурацил, 5-карбоксиметиламинометилурацил, 1-метиладенин, 1-метилгипоксантин, 2,2-диметилгуанин, 3-метилцитозин, 2-метиладенин, 2-метилгуанин, N6-метиладенин, 7-метилгуанин, 5-метоксиаминометил-2-тиоурацил, 5-метиламинометилурацил, 5-метилкарбонилметилурацил, 5-метилоксиурацил, 5-метил-2-тиоурацил, 2-метилтио-N6-изопентениладенин, урацил-5-оксиуксусная кислота, 2-тиоцитозин, пурин, 2,6-диаминопурин, 2-аминопурин, изогуанин, индол, имидазол, ксантин и т.п.

[0123]

Модификация сахарного фрагмента может включать, например, модификации в 2'-положении рибозы и модификации других положений сахара. Модификация в 2'-положении рибозы включает модификацию, а именно, замену 2'-ОН рибозы на -OR, -R, -R'OR, -SH, -SR, -NH₂, -NHR, -NR₂, -N₃, -CN, -F, -Cl, -Br или -I, где R представляет собой алкил или арил, а R' представляет собой алкилен.

Модификация других положений сахара включает, но не ограничивается ими, например, замену O в 4'-положении рибозы или дезоксирибозы на S, создание мостика между 2'- и 4'-положениями сахара, например, LNA (блокированная нуклеиновая кислота) или ENA (нуклеиновые кислоты с 2'-O,4'-C-этиленовым мостиком).

[0124]

Модификация фосфат-связывающей области включает, например, модификацию, а именно, замену фосфодиэфирной связи фосфортиоатной связью, фосфодитиоатной связью, алкилфосфонатной связью, фосфорамидатной связью или боранофосфатной связью (см., например, Enya et al: *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2008, 18, 9154-9160) (см., например, внутренние повторные публикации японских заявок РСТ № 2006/129594 и 2006/038608).

[0125]

Используемый здесь алкил предпочтительно представляет собой прямой или разветвленный алкил, имеющий от 1 до 6 атомов углерода. Конкретные примеры включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил, трет-пентил, н-гексил и изогексил. Алкил может быть, но необязательно, замещенным. Примерами таких заместителей являются галоген, алкокси, циано и нитро. Алкил может быть замещен 1-3 заместителями.

[0126]

Используемый здесь циклоалкил предпочтительно представляет собой циклоалкил, имеющий от 3 до 12 атомов углерода. Конкретные примеры включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклодецил и циклододецил.

[0127]

Используемый здесь галоген включает фтор, хлор, бром и йод.

[0128]

Используемый здесь алкокси представляет собой прямой или разветвленный алкокси, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, такой как метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, н-пентилокси, изопентилокси, н-гексилокси, изогексилокси и т.п. Среди прочих, предпочтительным является алкокси, имеющий от 1 до 3 атомов углерода.

[0129]

Используемый здесь арил предпочтительно представляет собой арил, имеющий от 6 до 10 атомов углерода. Конкретные примеры включают фенил, α -нафтил и β -нафтил. Среди прочих, предпочтительным является фенил. Арил может быть, но необязательно, замещенным. Примерами таких заместителей являются алкил, галоген, алкокси, циано и нитро. Арил может быть замещен одним-тремя такими заместителями.

[0130]

Используемый здесь алкилен предпочтительно представляет собой алкилен с прямой или разветвленной цепью, имеющий от 1 до 6 атомов углерода. Конкретные примеры включают метилен, этилен, триметилен, тетраметилен, пентаметилен, гексаметилен, 2-(этил)триметилен и 1-(метил)тетраметилен.

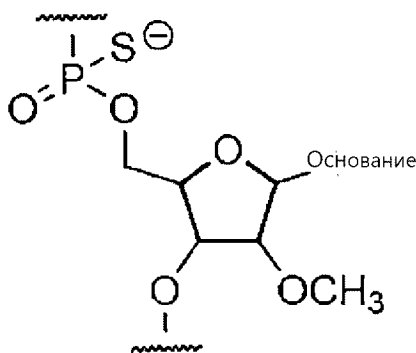
[0131]

Используемый здесь ацил включает прямой или разветвленный алканоил или ароил. Примеры алканоила включают формил, ацетил, 2-метилацетил, 2,2-диметилацетил, пропионил, бутирил, изобутирил, пентаноил, 2,2-диметилпропионил, гексаноил и т.п. Примеры ароила включают бензоил, толуоил и нафтоил. Ароил может быть, но необязательно, замещен в замещаемых положениях и может быть замещен алкилом(ами).

[0132]

Предпочтительно, антисмысловой олигонуклеотид согласно изобретению представляет собой антисмысловой олигомер согласно изобретению, имеющий в качестве составного звена группу, представленную общей формулой, приведенной ниже, где группа -ОН в положении 2' рибозы замещена метокси, а фосфат-связывающая область представляет собой фосфотиоатную связь:

[Химическая формула 3]



где основание представляет собой азотистое основание.

[0133]

Антисмысловой олигонуклеотид согласно изобретению может быть легко

синтезирован с использованием различных автоматических синтезаторов (например, АКТА oligopilot plus 10/100 (GE Healthcare)). Альтернативно, синтез также можно поручить специалистам другой организации (например, Promega Corp. или Takara Co.) и т.п.

[0134]

Антисмысловой морфолиноолигомер согласно изобретению представляет собой антисмысловой олигомер, содержащий составное звено, представленное общей формулой, приведенной ниже:

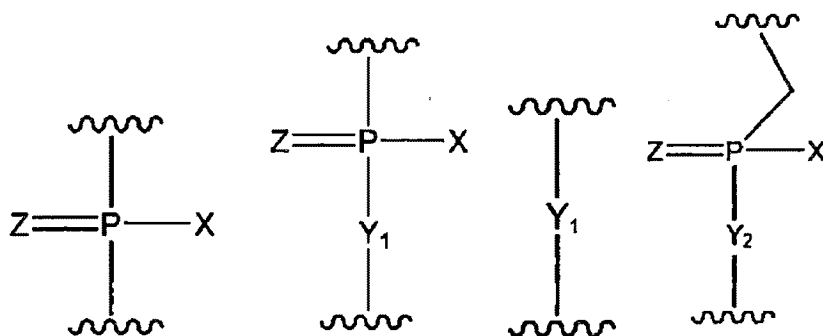
[Химическая формула 4]



где Основание имеет такое же значение, как это определено выше, и,

W означает группу, представленную любой из следующих групп:

[Химическая формула 5]



где X представляет собой $-\text{CH}_2\text{R}^1$, $-\text{O}-\text{CH}_2\text{R}^1$, $-\text{S}-\text{CH}_2\text{R}^1$, $-\text{NR}^2\text{R}^3$ или F;

R^1 представляет собой H или алкил;

R^2 и R^3 , которые могут быть одинаковыми или различными, представляют собой H, алкил, циклоалкил или арил;

Y_1 представляет собой O, S, CH_2 или NR^1 ;

Y_2 представляет собой O, S или NR^1 ;

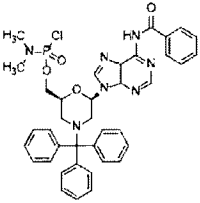
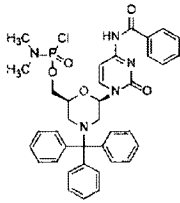
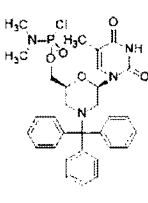
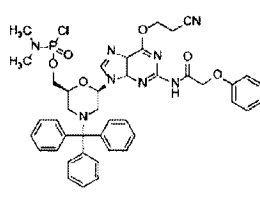
Z представляет собой O или S.

[0135]

Примеры морфолиномономерных соединений, которые используются в синтезе антисмыслового морфолиноолигомера согласно изобретению, включают, но не ограничиваются ими, морфолиномономерное соединение (A), морфолиномономерное соединение (C), морфолиномономерное соединение (T) и морфолиномономерное соединение (G), представленные в Таблице 8.

[0136]

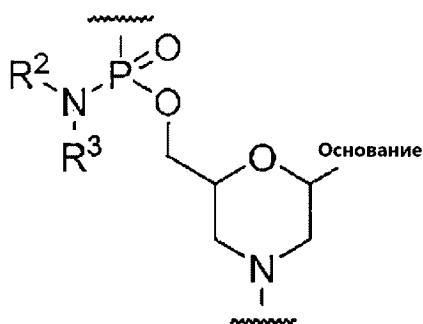
[Таблица 8]

Морфолиномономерное соединение (A)	Морфолиномономерное соединение (C)	Морфолиномономерное соединение (T)	Морфолиномономерное соединение (G)
			

[0137]

В настоящем изобретении, предпочтительно, морфолиноолигомер представляет собой олигомер, имеющий группу, представленную ниже общей формулой, в качестве составного звена (фосфородиамидатный морфолиноолигомер (далее именуемый «РМО»)).

[Химическая формула 6]



где Основание, R² и R³ являются такими, как это было определено выше.

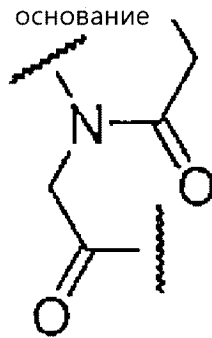
[0138]

Морфолиноолигомер может быть получен методом, описанным, например, в WO 1991/009033 или WO 2009/064471. В частности, РМО может быть получен методом, описанным в WO 2009/064471 или WO2013/100190.

[0139]

Антисмысловый олигомер на основе пептид-нуклеиновой кислоты согласно изобретению представляет собой антисмысловый олигомер, имеющий в качестве составного звена группу, представленную общей формулой, приведенной ниже:

[Химическая формула 7]



где Основание имеет такое же значение, как это было определено выше.

Олигомер на основе пептид-нуклеиновой кислоты может быть получен, например, как описано в нижеследующих литературных источниках:

1) P. E. Nielsen, M. Egholm, R. H. Berg, O. Buchardt, *Science*, 254, 1497 (1991)2)M. Egholm, O. Buchardt, P. E. Nielsen, R. H. Berg, *JACS*, 114, 1895 (1992)3)K. L. Dueholm, M. Egholm, C. Behrens, L. Christensen, H. F. Hansen, T. Vulpius, K. H. Petersen, R. H. Berg, P. E. Nielsen, O. Buchardt, *J. Org. Chem.*, 59, 5767 (1994)

4) L. Christensen, R. Fitzpatrick, B. Gildea, K. H. Petersen, H. F. Hansen, T. Koch, M. Egholm, O. Buchardt, P. E. Nielsen, J. Coull, R. H. Berg, *J. Pept. Sci.*, 1, 175 (1995)5)T. Koch, H. F. Hansen, P. Andersen, T. Larsen, H. G. Batz, K. Otteson, H. Orum, *J. Pept. Res.*, 49, 80 (1997).

[0140]

Антисмысловой олигомер согласно изобретению (включая антисмысловой олигомер связанного типа согласно изобретению) может присутствовать в форме его фармацевтически приемлемой соли, в форме его гидрата или в форме гидрата фармацевтически приемлемой соли.

[0141]

Примерами фармацевтически приемлемой соли антисмыслового олигомера согласно изобретению являются соли щелочных металлов, такие как соли натрия, калия и лития; соли щелочноземельных металлов, такие как соли кальция и магния; соли металлов, такие как соли алюминия, железа, цинка, меди, никеля, кобальта и т.п.; соли аммония; соли органических аминов, такие как соли трет-октиламина, дибензиламина, морфолина, глюкозамина, алкилового эфира фенилглицина, этилендиамина, *N*-метилглюкамина, гуанидина, диэтиламина, триэтиламина, дициклогексиламина, *N*, *N'*-дибензилэтилендиамина, хлорпрокаина, новокаина, диэтанолламина, *N*-бензилфенэтиламина, пиперазина, тетраметиламмония, трис(гидроксиметил)аминометана; гидрогалогенидные соли, такие как соли гидрофторатов, гидрохлориды, гидробромиды и гидройодиды; соли неорганических кислот, такие как нитраты, перхлораты, сульфаты, фосфаты и т.п.; низшие алкансульфонаты, такие как метансульфонаты, трифторметансульфонаты и этансульфонаты; арилсульфонаты, такие как бензолсульфонаты и *p*-толуолсульфонаты; соли органических кислот, такие как ацетаты,

малаты, fumarаты, сукцинаты, цитраты, тартараты, оксалаты, малеаты и т.п.; и соли аминокислот, такие как соли глицина, лизина, аргинина, орнитина, глутаминовой кислоты и аспарагиновой кислоты. Эти соли могут быть получены известными способами. Альтернативно, антисмысловой олигомер согласно изобретению может присутствовать в форме его гидрата.

[0142]

Третий антисмысловой олигомер согласно изобретению может выполнять функцию супрессорного антисмыслового олигомера. В настоящем изобретении, супрессорный антисмысловой олигомер означает антисмысловой олигомер, который подавляет пропуск одного экзона (далее именуемое «одиночным пропуском»). Супрессорный антисмысловой олигомер может подавлять одиночный пропуск и тем самым усиливать эффект пропуска множества экзонов антисмысловым олигомером. Соответственно, комбинация согласно изобретению, содержащая третий антисмысловой олигомер, может давать более сильный эффект пропуска нескольких экзонов по сравнению с комбинацией, не содержащей третий антисмысловой олигомер.

[0143]

В частности, третий антисмысловой олигомер согласно изобретению может подавлять одиночный пропуск любого экзона, выбранного из группы, состоящей из экзона с 45 по 55 в пре-мРНК дистрофина человека. Более конкретно, третий антисмысловой олигомер согласно изобретению может подавлять одиночный пропуск 45-го экзона в пре-мРНК дистрофина человека.

[0144]

Третий антисмысловой олигомер согласно изобретению может подавлять одиночный пропуск, например, путем нацеливания на сайт последовательности сайленсера сплайсинга, последовательности сайта ветвления или последовательности сайта сплайсинга в пре-мРНК дистрофина человека и ингибирования сплайсинга. Третий антисмысловой олигомер согласно изобретению снижает эффективность одиночного пропуска отдельно взятого экзона по сравнению с контролем.

[0145]

В одном варианте осуществления изобретения, третий антисмысловой олигомер согласно изобретению нацелен на последовательность распознавания гетерогенного ядерного рибонуклеопротеина A1 (hnRNP A1), которая представляет собой последовательность сайленсера сплайсинга. Последовательность сайленсера сплайсинга относится к элементу последовательности оснований, который подавляет распознавание экзона в пре-мРНК. В настоящей заявке описана последовательность-мишень третьего антисмыслового олигомера.

[0146]

Тот факт, усиливает ли супрессорный антисмысловой олигомер эффект пропуска нескольких экзонов или нет, можно подтвердить путем создания (i) экспериментальной системы для пропуска нескольких экзонов с использованием только антисмыслового

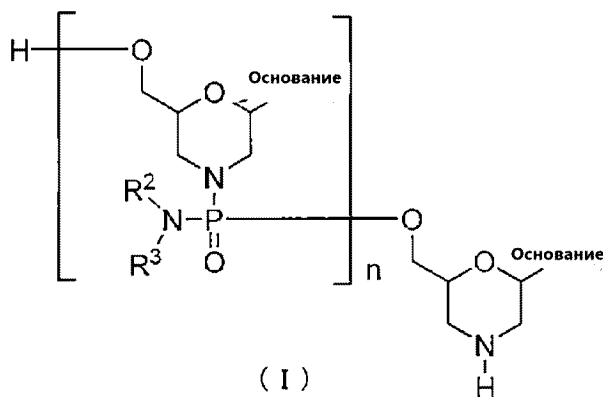
олигомера согласно изобретению и (ii) экспериментальной системы для пропуска множества экзонов с использованием антисмыслового олигомера и супрессорного антисмыслового олигомера согласно изобретению так, чтобы другие условия для них были одинаковыми, и наблюдения различий между эффектом пропуска нескольких экзонов, полученным в экспериментальной системе (ii), и эффектом пропуска нескольких экзонов, полученным в экспериментальной системе (i).

[0147]

[Способ получения РМО]

Антисмысловый олигомер согласно изобретению может представлять собой РМО. Одним из аспектов РМО является, например, соединение, представленное ниже общей формулой (I) (далее называемое РМО (I)).

[Химическая формула 8]



где Основание, R^2 и R^3 являются такими, как это было определено выше; и, n представляет собой заданное целое число от 1 до 99, а предпочтительно, заданное целое число от 18 до 28.

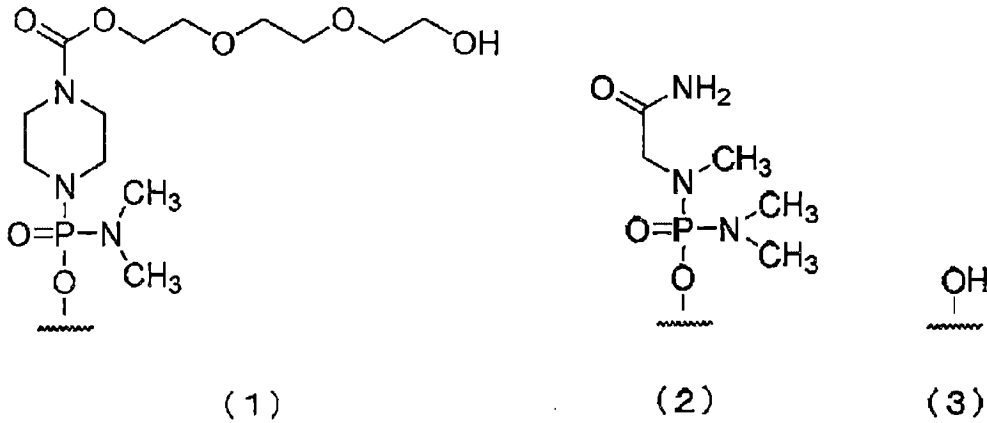
[0148]

РМО (I) может быть получен известным способом (см., например, WO2009/064471 или WO2013/100190).

[0149]

В антисмысловом олигомере согласно изобретению, 5'-конец может представлять собой группу, представленную любой из химических структур (1)-(3), приведенных ниже, и предпочтительно представляет собой (3)-ОН.

[Химическая формула 9]



В дальнейшем, группы, представленные выше (1), (2) и (3), называются «группой (1)», «группой (2)» и «группой (3)» соответственно.

[0150]

Антисмысловый олигомер согласно изобретению может присутствовать в форме комплекса, образованного вместе с функциональным пептидом в целях повышения эффективности (например, с проникающим в клетку пептидом в целях повышения эффективности транспорта в клетку-мишень) или с фрагментом антитела (например, Fab антитела против специфического рецептора мышечной клетки, такого как рецептор трансферрина) (Международные публикации WO2008/036127, WO2009/005793, WO2012/150960, WO2016/187425, WO2018/118662, WO2011/013700, WO2018/118599, и WO2018/118627, выложенный патент Японии № 2022-47613, JD Ramsey, NH Flynn, Pharmacology & Therapeutics 154, 78-86 (2015), МК Tsoumpra et al., EBioMedicine, 45, 630-645 (2019), Международные публикации WO2020/028832, WO2021/142307, WO2021/142313, WO2022/020107 и WO2022/020108). Сайт связывания не имеет конкретных ограничений, и предпочтительно, чтобы 5'-конец или 3'-конец антисмыслового олигомера был связан с аминоконцом или карбоксильным концом функционального пептида или фрагмента антитела.

В другом аспекте изобретения, антисмысловый олигомер согласно изобретению и функциональный пептид или фрагмент антитела могут образовывать комплекс посредством линкера. Линкер не имеет конкретных ограничений, и предпочтительно, чтобы 5'-конец или 3'-конец антисмыслового олигомера был связан с одним концом линкера и чтобы амино-конец или карбоксильный конец функционального пептида или фрагмент антитела были связаны с другим концом линкера. Между функциональным пептидом или фрагментом антитела и линкером может присутствовать дополнительная аминокислота.

[0151]

Применение в медицине

В одном своем варианте, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей первый антисмысловый олигомер и второй антисмысловый олигомер согласно изобретению (также включающей их фармацевтически приемлемую

соль или их гидрат) (далее также называемой «фармацевтической композицией согласно изобретению»). Фармацевтическая композиция согласно изобретению может дополнительно содержать третий антисмысловой олигомер согласно изобретению (также включая его фармацевтически приемлемую соль или его гидрат) и/или фармацевтически приемлемый носитель.

[0152]

В одном своем варианте, настоящее изобретение относится к фармацевтической комбинации фармацевтической композиции, содержащей первый антисмысловой олигомер согласно изобретению, и фармацевтической композиции, содержащей второй антисмысловой олигомер согласно изобретению (далее также называемой «фармацевтической комбинацией согласно изобретению»). Фармацевтическая комбинация согласно изобретению может дополнительно содержать третий антисмысловой олигомер и/или фармацевтически приемлемый носитель.

[0153]

Фармацевтическая композиция согласно изобретению содержит любую комбинацию антисмысловых олигомеров согласно изобретению. Фармацевтическая комбинация согласно изобретению также включает любую комбинацию антисмысловых олигомеров согласно изобретению. Подробное описание комбинаций антисмысловых олигомеров приводится в настоящей заявке.

[0154]

В одном варианте осуществления изобретения, антисмысловые олигомеры в комбинации согласно изобретению содержатся в одной фармацевтической композиции для одновременного введения. В другом варианте осуществления изобретения, антисмысловые олигомеры в комбинации согласно изобретению содержатся во множестве фармацевтических композиций (фармацевтическая комбинация согласно изобретению), предназначенных для отдельного (одновременного или последовательного) введения. Используемый здесь термин «одновременное» введение множества фармацевтических композиций означает, что множество фармацевтических композиций вводят одновременно. Используемый здесь термин «последовательное» введение множества фармацевтических композиций означает, что их вводят в разное время. В частности, одну фармацевтическую композицию можно вводить до или после введения другой фармацевтической композиции, и интервал введения в этом случае не ограничен, и может составлять, например, несколько минут, несколько часов или несколько дней.

[0155]

Фармацевтическая композиция согласно изобретению и фармацевтическая комбинация согласно изобретению могут быть использованы для лечения, например, мышечной дистрофии Дюшенна, мышечной дистрофии Беккера, пояснично-конечностной мышечной дистрофии (LGMD), врожденной мышечной дистрофии, мышечной дистрофия Эмери-Дрейфуса, мышечной дистрофии в лицевой-лопаточной-плечевой области, мышечной дистрофии в области глаз и носоглотки, церебральной аутосомно-доминантной

артериопатии с подкорковым инфарктом и лейкоэнцефалопатией (CADASIL) и синдрома Альпорта. Фармацевтическая комбинация согласно изобретению и фармацевтическая композиция согласно изобретению могут быть введены пациенту-человеку, а, в частности, пациенту-человеку с мышечной дистрофией. Пациентом, получающим фармацевтическую комбинацию согласно изобретению или фармацевтическую композицию согласно изобретению, может быть человек, имеющий мутацию, на которую направлен пропуск двух или более экзонов, выбранных из группы, состоящей из экзона с 45 по 55 в гене дистрофина. В настоящей заявке, мутация, на которую направлено пропуск экзона, не имеет конкретных ограничений, и примером является пациент с делецией экзона (например, с делецией экзона 46, экзона с 46 по 47, экзона с 46 по 48, экзона с 46 по 50, экзона с 46 по 51, экзона с 46 по 52, экзона с 46 по 53, экзона с 46 по 55, экзона с 47 по 50, экзона с 47 по 52, экзона с 48 по 50, экзона с 48 по 52, экзона с 48 по 54, экзона с 49 по 50, экзона с 49 по 52, экзона с 49 по 54, экзона 50, экзона с 50 по 52, экзона 51, экзона с 51 по 53, экзона 52, экзона 53 или экзона с 53 по 54) в гене дистрофина.

[0156]

В одном своем аспекте, настоящее изобретение относится к способу лечения мышечной дистрофии, который включает введение пациенту с мышечной дистрофией комбинации антисмыслового олигомера согласно изобретению. В другом своем аспекте, настоящее изобретение относится к способу лечения мышечной дистрофии, который включает введение пациенту с мышечной дистрофией фармацевтической композиции согласно изобретению или фармацевтической комбинации согласно изобретению.

Способ лечения может включать пропуск любых двух или более последовательно расположенных экзонах, выбранных из группы, состоящей из экзона с 45 по 55 в пре-мРНК дистрофина человека. В этом способе лечения, пациентом с мышечной дистрофией может быть пациент, имеющий мутацию, которая является мишенью для пропуска экзонах с 45 по 55 в гене дистрофина. Пациентом может быть человек, а также может быть пациент-человек, имеющий мутацию, которая является мишенью для пропуска экзонах с 45 по 55 в гене дистрофина.

[0157]

Настоящее изобретение также относится к применению комбинации антисмыслового олигомера согласно изобретению или фармацевтической композиции согласно изобретению или фармацевтической комбинации согласно изобретению в целях приготовления лекарственного средства для лечения мышечной дистрофии.

[0158]

Настоящее изобретение также относится к комбинации антисмыслового олигомера согласно изобретению или фармацевтической композиции согласно изобретению или фармацевтической комбинации согласно изобретению для применения при лечении мышечной дистрофии. Такое лечение может включать пропуск любых двух или более последовательно расположенных экзонах, выбранных из группы, состоящей из экзона с 45 по 55 в пре-мРНК дистрофина человека. При таком лечении, пациентом с мышечной

дистрофией может быть пациент, имеющий мутацию, которая является мишенью для пропуска экзонов с 45 по 55 в гене дистрофина. Таким пациентом может быть человек, а также может быть пациент-человек, имеющий мутацию, которая является мишенью для пропуска экзонов с 45 по 55 в гене дистрофина.

[0159]

Способ введения комбинации антисмыслового олигомера согласно изобретению, или фармацевтической композиции согласно изобретению, или фармацевтической комбинации согласно изобретению не имеет конкретных ограничений, при условии, что он является фармацевтически приемлемым способом введения и может быть выбран в зависимости от способа лечения. Благодаря легкости доставки в мышечные ткани, предпочтительными являются внутривенное введение, внутриартериальное введение, внутримышечное введение, подкожное введение, пероральное введение, введение в ткани, трансдермальное введение и т.п. Кроме того, лекарственные формы, доступные для введения композиции согласно изобретению, не имеет конкретных ограничений и включают, например, различные инъекции, пероральные средства, капельницы, ингаляции, мази, лосьоны и т.п.

[0160]

При введении антисмыслового олигомера согласно изобретению пациентам с мышечной дистрофией, композиция согласно изобретению предпочтительно содержит носитель, способствующий доставке олигомера в мышечные ткани. Такой носитель не имеет конкретных ограничений, при условии, что он является фармацевтически приемлемым, и примеры таких носителей включают катионные носители, такие как катионные липосомы, катионные полимеры и т.п., или носители, вводимые с использованием вирусной оболочки. Катионные липосомы представляют собой, например, липосомы, состоящие из 2-О-(2-диэтиламиноэтил)карабамоил-1,3-О-диолеоилглицерина и фосфолипидов в качестве основных компонентов (далее именуемых «липосомой А»), Олигофектамина (зарегистрированный торговый знак) (производится Invitrogen Corp.), Липофектина (зарегистрированный торговый знак) (производится Invitrogen Corp.), Липофектамина (зарегистрированный торговый знак) (производится Invitrogen Corp.), Липофектамина 2000 (зарегистрированный торговый знак) (производится Invitrogen Corp.), DMRIE-C (зарегистрированный торговый знак) (производится Invitrogen Corp.), GeneSilencer (зарегистрированный торговый знак) (производится Gene Therapy Systems), TransMessenger (зарегистрированный торговый знак) (производится QIAGEN, Inc.), TransIT TKO (зарегистрированный торговый знак) (производится Mirus) и Нуклеофектор II (Lonza). При этом, среди прочего, липосома А является предпочтительной. Примерами катионных полимеров являются JetSI (зарегистрированный торговый знак) (производится Qbiogene, Inc.) и Jet-PEI (зарегистрированный торговый знак) (полиэтиленимин, производится Qbiogene, Inc.). Примером носителей, в которых используется вирусная оболочка, является GenomeOne (зарегистрированный торговый знак) (липосома HVJ-E, производства Ishihara Sangyo).

Альтернативно, также можно использовать медицинские устройства, описанные в японских патентах № 2924179, и катионные носители, описанные в японских отечественных переизданных публикациях РСТ № 2006/129594 и 2008/096690.

[0161]

Концентрация антисмыслового олигомера согласно изобретению, содержащегося в фармацевтической композиции согласно изобретению и/или фармацевтической комбинации согласно изобретению, может варьироваться в зависимости от типа носителя и т.п. и соответственно находится в диапазоне от 0,1 нМ до 100 мкМ, предпочтительно в диапазоне от 1 нМ до 10 мкМ и более предпочтительно в диапазоне от 10 нМ до 1 мкМ. Массовое соотношение антисмыслового олигомера согласно изобретению, содержащегося в композиции согласно изобретению, и носителя (носитель/антисмысловый олигомер согласно изобретению) может варьироваться в зависимости от свойств олигомера, типа носителя и т.п. и соответственно находится в диапазоне от 0,1 до 100, предпочтительно в диапазоне от 1 до 50, а более предпочтительно в диапазоне от 10 до 20.

[0162]

В одном варианте осуществления изобретения, антисмысловые олигомеры в комбинации согласно изобретению содержатся в одной фармацевтической композиции для одновременного введения. В другом варианте осуществления изобретения, антисмысловые олигомеры в комбинации согласно изобретению содержатся во множестве фармацевтических композиций (фармацевтическая комбинация согласно изобретению), предназначенных для отдельного (одновременного или последовательного) введения. Если антисмысловые олигомеры в комбинации согласно изобретению содержатся в одной или нескольких фармацевтических композициях, то концентрации антисмысловых олигомеров являются такими, как они определены ниже.

[0163]

Фармацевтическая композиция согласно изобретению и/или фармацевтическая комбинация согласно изобретению могут присутствовать в форме водного раствора. В этом случае, фармацевтическая композиция согласно изобретению и/или фармацевтическая комбинация согласно изобретению могут содержать антисмысловый олигомер согласно изобретению в концентрации 2,5-500 мг/мл, 5-450 мг/мл, 10-400 мг/мл, 15-350 мг/мл, 20-300 мг/мл, 20-250 мг/мл, 20-200 мг/мл, 20-150 мг/мл, 20-100 мг/мл, 20-50 мг/мл, 20-40 мг/мл, 20-30 мг/мл, 23-27 мг/мл, 24-26 мг/мл или 25 мг/мл. Фармацевтическая композиция согласно изобретению и/или фармацевтическая комбинация согласно изобретению могут содержать антисмысловый олигомер согласно изобретению в концентрации 10-100 мг/мл, 15-95 мг/мл, 20-80 мг/мл, 25-75 мг/мл, 30-70 мг/мл, 35-65 мг/мл, 40-60 мг/мл, 45-55 мг/мл, 47-53 мг/мл, 48-52 мг/мл, 49-51 мг/мл или 50 мг/мл.

[0164]

Фармацевтическая композиция согласно изобретению и/или фармацевтическая комбинация согласно изобретению могут присутствовать в сухой форме. В этом случае, для приготовления фармацевтической композиции согласно изобретению и/или

фармацевтической комбинации согласно изобретению для применения в форме водного раствора, например, 125 мг или 250 мг антисмыслового олигомера согласно изобретению в сухой форме можно смешать с 0,5-100 мл воды (что соответствует концентрации от 1,25 до 250 мг/мл или от 2,5 до 500 мг/мл антисмыслового олигомера согласно изобретению), предпочтительно с 1 мл - 50 мл воды (что соответствует концентрации от 2,5 мг/мл до 125 мг/мл или от 5 мг/мл до 250 мг/мл антисмыслового олигомера согласно изобретению), а более предпочтительно с 5 мл - 10 мл воды (что соответствует концентрации антисмыслового олигомера согласно изобретению от 12,5 мг/мл до 25 мг/мл или от 25 мг/мл до 50 мг/мл).

[0165]

Если антисмысловые олигомеры в комбинации согласно изобретению содержатся в одной или нескольких фармацевтических композициях, то общая концентрация антисмысловых олигомеров является такой, как это определено ниже.

Если фармацевтическая композиция согласно изобретению и/или фармацевтическая комбинация согласно изобретению присутствуют в форме водного раствора, то фармацевтическая композиция согласно изобретению и/или фармацевтическая комбинация согласно изобретению могут содержать антисмысловые олигомеры согласно изобретению в общей концентрации 2,5-500 мг/мл, 5-450 мг/мл, 10-400 мг/мл, 15-350 мг/мл, 20-300 мг/мл, 20-250 мг/мл, 20-200 мг/мл, 20-150 мг/мл, 20-100 мг/мл, 20-50 мг/мл, 20-40 мг/мл, 20-30 мг/мл, 23-27 мг/мл, 24-26 мг/мл, или 25 мг/мл, или 5-1000 мг/мл, 10-900 мг/мл, 20-800 мг/мл, 30-700 мг/мл, 40-600 мг/мл, 40-500 мг/мл, 40-400 мг/мл, 40-300 мг/мл, 40-200 мг/мл, 40-100 мг/мл, 40-80 мг/мл, 40-60 мг/мл, 46-54 мг/мл, 48-52 мг/мл, или 50 мг/мл, или 7,5-1500 мг/мл, 15-1350 мг/мл, 30-1200 мг/мл, 45-1150 мг/мл, 60-900 мг/мл, 60-750 мг/мл, 60-600 мг/мл, 60-450 мг/мл, 60-300 мг/мл, 60-150 мг/мл, 60-120 мг/мл, 60-90 мг/мл, 69-81 мг/мл, 72-78 мг/мл или 75 мг/мл. Альтернативно, фармацевтическая композиция согласно изобретению и/или фармацевтическая комбинация согласно изобретению могут содержать антисмысловые олигомеры согласно изобретению в общей концентрации 10-100 мг/мл, 15-95 мг/мл, 20-80 мг/мл, 25-75 мг/мл, 30-70 мг/мл, 35-65 мг/мл, 40-60 мг/мл, 45-55 мг/мл, 47-53 мг/мл, 48-52 мг/мл, 49-51 мг/мл, или 50 мг/мл, или 20-200 мг/мл, 30-190 мг/мл, 40-160 мг/мл, 50-150 мг/мл, 60-140 мг/мл, 70-130 мг/мл, 80-120 мг/мл, 90-110 мг/мл, 94-106 мг/мл, 96-104 мг/мл, 98-102 мг/мл или 100 мг/мл, или 30-300 мг/мл, 45-285 мг/мл, 60-240 мг/мл, 75-225 мг/мл, 90-210 мг/мл, 105-195 мг/мл, 120-180 мг/мл, 130-165 мг/мл, 141-159 мг/мл, 144-156 мг/мл, 147-153 мг/мл или 150 мг/мл.

[0166]

Если фармацевтическая композиция согласно изобретению и/или фармацевтическая комбинация согласно изобретению присутствуют в сухой форме, то для приготовления фармацевтической композиции согласно изобретению и/или фармацевтической комбинации согласно изобретению для использования в форме водного раствора, например, 125 мг или 250 мг антисмыслового олигомера согласно

изобретению в сухой форме можно смешать с 0,5-100 мл воды (что соответствует общей концентрации 1,25 мг/мл - 250 мг/мл или 2,5 мг/мл - 500 мг/мл антисмысловых олигомеров согласно изобретению), предпочтительно с 1 мл - 50 мл воды (что соответствует общей концентрации от 2,5 мг/мл до 125 мг/мл или от 5 мг/мл до 250 мг/мл антисмысловых олигомеров согласно изобретению), более предпочтительно, с 5-10 мл воды (что соответствует общей концентрации от 12,5 мг/мл до 25 мг/мл или от 25 мг/мл до 50 мг/мл антисмысловых олигомеров согласно изобретению), или, например, 250 мг или 500 мг всего антисмысловых олигомеров согласно изобретению в сухой форме можно смешать с 0,5-100 мл воды (что соответствует общей концентрации антисмысловых олигомеров согласно изобретению от 2,5 до 500 мг/мл или от 5 до 1000 мг/мл), предпочтительно с 1-50 мл воды (что соответствует общей концентрации от 5 мг/мл до 250 мг/мл или от 10 мг/мл до 500 мг/мл антисмысловых олигомеров согласно изобретению), а более предпочтительно 5 мл - 10 мл воды (что соответствует общей концентрации от 25 мг/мл до 50 мг/мл или от 50 мг/мл до 100 мг/мл антисмысловых олигомеров согласно изобретению), или, например, всего 375 мг или 750 мг антисмысловых олигомеров согласно изобретению в сухой форме можно смешать с 0,5-100 мл воды (что соответствует общей концентрации от 3,75 до 750 мг/мл или от 7,5 до 150 мг/мл антисмысловых олигомеров согласно изобретению), предпочтительно с 1 мл - 50 мл воды (что соответствует общей концентрации от 7,5 до 375 мг/мл или от 15 до 750 мг/мл антисмысловых олигомеров согласно изобретению), а более предпочтительно с 5 мл - 10 мл воды (что соответствует общей концентрации антисмысловых олигомеров согласно изобретению от 37,5 мг/мл до 75 мг/мл или от 75 мг/мл до 150 мг/мл).

[0167]

В дополнение к антисмысловому олигомеру согласно изобретению и носителю, описанному выше, фармацевтически приемлемые добавки также могут быть, но необязательно, включены в фармацевтическую композицию согласно изобретению и/или фармацевтическую комбинацию согласно изобретению. Примерами таких добавок являются средства для эмульгирования (например, жирные кислоты, имеющие от 6 до 22 атомов углерода, и их фармацевтически приемлемые соли, альбумин и декстран), стабилизаторы (например, холестерин, фосфатидная кислота, маннит и сорбит), агенты, придающие изотоничность (например, хлорид натрия, глюкоза, мальтоза, лактоза, сахароза и трегалоза) и агенты, регулирующие pH (например, соляная кислота, серная кислота, фосфорная кислота, уксусная кислота, гидроксид натрия, гидроксид калия и триэтанолламин). Можно также использовать одну или несколько из этих добавок. Содержание добавок в композиции согласно изобретению составляет соответственно 90 масс.% или менее, предпочтительно 70 масс.% или менее, а более предпочтительно 50 масс.% или менее.

[0168]

Фармацевтическая композиция согласно изобретению и/или фармацевтическая комбинация согласно изобретению могут быть приготовлены путем добавления

антисмыслового олигомера согласно изобретению к дисперсии носителя и адекватного перемешивания полученной смеси. Добавки могут быть введены на соответствующей стадии либо до, либо после добавления антисмыслового олигомера согласно изобретению. Водный растворитель, который можно использовать при добавлении антисмыслового олигомера согласно изобретению, не имеет конкретных ограничений, при условии, что он является фармацевтически приемлемым, и примерами являются вода для инъекций или дистиллированная вода для инъекций, жидкий электролит, такой как физиологический раствор и т.п., и жидкий сахар, такой как жидкая глюкоза, жидкая мальтоза и т.п. Специалист в данной области может соответствующим образом выбрать условия pH и температуры для такого вещества.

[0169]

Фармацевтическая композиция согласно изобретению и/или фармацевтическая комбинация согласно изобретению могут быть приготовлены, например, в жидкой форме и в виде лиофилизированного препарата. Лيوфилизированный препарат может быть приготовлен путем лиофилизации композиции согласно изобретению в жидкой форме обычным способом. Лيوфилизация может быть осуществлена, например, путем соответствующей стерилизации композиции согласно изобретению в жидкой форме, введения аликвоты во флакон-контейнер, проведения предварительного замораживания в течение 2 часов в условиях диапазона температур приблизительно от -40°C до -20°C , проведения первичной сушки в диапазоне приблизительно от 0°C до 10°C при пониженном давлении, а затем проведения вторичной сушки в диапазоне приблизительно от 15°C до 25°C при пониженном давлении. В общем, лиофилизированный препарат композиции согласно изобретению может быть получен путем замены содержимого флакона газообразным азотом с последующим его закупориванием.

[0170]

Лيوфилизированный препарат фармацевтической композиции согласно изобретению и/или фармацевтическая комбинация согласно изобретению обычно используют после восстановления путем добавления, но необязательно, подходящего раствора (жидкости для восстановления) и повторного растворения препарата. Такая жидкость для восстановления включает воду для инъекций, физиологический раствор и другие жидкости для инфузий. Объем восстанавливающей жидкости может варьироваться в зависимости от предполагаемого использования и т.п., не имеет конкретных ограничений и предпочтительно в 0,5-2 раза превышает объем до лиофилизации или не превышает 500 мл.

[0171]

При этом, желательно регулировать дозу вводимой фармацевтической композиции согласно изобретению и/или фармацевтической комбинации согласно изобретению, принимая во внимание следующие факторы: тип и лекарственную форму присутствующего антисмыслового олигомера согласно изобретению; особенности пациентов, включая возраст, массу тела и т.п.; способ введения, а также характеристики и

тяжесть заболевания. Разовая доза, рассчитанная как количество антисмыслового олигомера согласно изобретению, может составлять от 0,1 мг до 1 г на кг массы тела, предпочтительно от 1 мг до 100 мг на кг массы тела, более предпочтительно от 1 мг до 90 мг на кг массы тела, а еще более предпочтительно от 1 до 80 мг на кг массы тела. Частота введения может составлять один раз в 1-3 дня, один раз в неделю или один раз в 2-3 недели. Этот числовой диапазон может иногда меняться в зависимости от типа заболевания, подвергаемого лечению, способа введения и молекулы-мишени. Следовательно, в некоторых случаях может быть достаточной доза или частота введения ниже указанного диапазона, и наоборот, иногда может потребоваться доза или частота введения выше указанного диапазона.

[0172]

В еще одном своем аспекте, относящемся к фармацевтической композиции согласно изобретению и/или фармацевтической комбинации согласно изобретению, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей вектор, способный экспрессировать антисмысловый олигомер согласно изобретению, и носитель, описанный выше. Такой вектор для экспрессии может представлять собой вектор, способный экспрессировать множество антисмысловых олигомеров согласно изобретению. Композиция может быть приготовлена вместе с фармацевтически приемлемыми добавками, как в случае композиции согласно изобретению, содержащей антисмысловый олигомер согласно изобретению. Концентрация экспрессионного вектора, содержащегося в композиции, может варьироваться в зависимости от типа носителя и т.п. и соответственно может находиться в диапазоне от 0,1 нМ до 100 мкМ, предпочтительно в диапазоне от 1 нМ до 10 мкМ, а более предпочтительно в диапазоне от 10 нМ до 1 мкМ. Массовое соотношение экспрессионного вектора, содержащегося в композиции, и носителя (носителя/экспрессионного вектора) может варьироваться в зависимости от свойства экспрессионного вектора, типа носителя и т.п. и соответствующим образом может находиться в диапазоне от 0,1 до 100, предпочтительно в диапазоне от 1 до 50, а более предпочтительно в диапазоне от 10 до 20. Содержание носителя, присутствующего в композиции, является таким же, как и в случае композиции согласно изобретению, содержащей антисмысловый олигомер согласно изобретению, и способ его получения является таким же, как и в случае композиции согласно изобретению.

Примеры

[0173]

Далее настоящее изобретение будет описано более подробно со ссылкой на приведенные ниже примеры и примеры испытаний, которые не рассматриваются как ограничение объема изобретения.

[0174]

[Пример 1: Получение антисмысловых олигомеров]

В соответствии со способом, описанным в Примере 1 Международной публикации WO2013/100190, были синтезированы антисмысловые олигомеры, показанные в Таблице

9 (PMO №№ от 1 до 5 (SEQ ID NO: 5098-5102)). Также показаны теоретические значения и фактические значения молекулярных масс антисмысловых олигомеров, вычисленные с помощью ESI-TOF-MS. 5'-конец каждого PMO относится к группе (1), представленной ниже. Синтезированный PMO растворяли в воде для инъекций (производства Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc.).

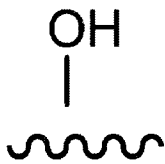
[0175]

[Таблица 9]

PMO No.	SEQ ID NO:	Последовательность основания-мишени	Последовательность оснований PMO	Молекулярная масса	
				Теоретич. значение	Фактич. значение
1	5098	M45_(-66)-(-61)_19-40	TGACAACAGCTTGACGCTGCCCGTT TAA	9247.21	9247.66
2	5099	M55_(-4)-24	AAAGCAGCCTCTTGCTCACTTACTC TGC	9158.18	9158.3
3	5100	M45_183-206	AGCTCTGCTAAAAAGTCTCTGTCA	7906.75	7906.12
4	5101	M45_197-220	TAAAGGATAGGTAGCTCTGCTA	8001.77	8001.77
5	5102	M45_191-214	GATAGGTAGCTCTGCTAAAAAGT	8010.78	8010.48

[0176]

[Химическая формула 10]



(1)

[0177]

Целевая последовательность оснований антисмыслового олигомера согласно изобретению была описана как «Ma₁_b₁-c₁», «Ma₂_b₂-c₂_Ma₃_b₃-c₃».

[0178]

«Ma₁» представляет собой а-экзон гена дистрофина мышцы, «b₁» представляет собой 5'-концевое основание последовательности-мишени оснований, а «c₁» представляет собой 3'-концевое основание последовательности-мишени оснований.

Если «b₁» и «c₁» представляют собой положительные целые числа, то каждый из «b₁» и «c₁» представляет число оснований в нисходящем направлении, если 5'-концевое основание а-эксона считается первым основанием. С другой стороны, если «b₁» и «c₁» являются отрицательными числами, то каждое из «b₁» и «c₁» представляет собой число оснований в восходящем направлении, если 3'-концевое основание (а - 1)-го интрона считается первым основанием.

[0179]

Например, «M55₋(-4)-24» означает последовательность оснований, в которой 5'-конец целевой последовательности оснований является 4-м основанием в восходящем направлении от 3'-конца 54-го интрона, а 3'-конец целевой последовательности оснований представляет собой 24-е основание в направлении ниже 5'-конца 55-го экзона.

[0180]

«Ma₂_b₂-c₂», который является первой частью «Ma₂_b₂-c₂_Ma₃_b₃-c₃», означает целевую последовательность оснований 3'-звена олигомера, составляющего антисмысловый олигомер, а вторая часть «Ma₃_b₃-c₃», означает целевую последовательность оснований 5'-звена олигомера, составляющего антисмысловый олигомер.

[0181]

Если «Ma₂» и «Ma₃» являются одинаковыми, то часть «_Ma₃» может быть опущена.

[0182]

Например, «M45₋(-66)-(-61)₋19-40» или «M45₋(-66)-(-61)₋M45₋19-40» означает последовательность оснований, в которой целевая последовательность оснований 3'-звена олигомера, составляющего антисмысловый олигомер, представляет собой «M45₋(-66)-(-61)», а целевая последовательность оснований 5'-звена олигомера, составляющего антисмысловый олигомер, представляет собой «M45₋19-40».

[0183]

[Пример 2: Тест на активность пропуска множества экзонов антисмыслового олигомера]

<Пример испытания 1>

Анализ на пропуск нескольких экзонов от 45 до 55 в культивируемых клетках у мышей-моделей - (1): индуцирование пропуска нескольких экзонов (общая концентрация при добавлении: 30 мкМ)

Методика

[0184]

Клетки H2K-mdx52 (иммortalизованные миобласты, полученные от скрещенной особи мыши mdx52, то есть, мыши с моделью мышечной дистрофии Дюшенна, и трансгенной мыши H-2kb-tsA58) высевали в 48-луночный планшет, покрытый 0,4% желатином (производства AGC Techno Glass Co., Ltd.) при плотности 1×10^4 /луночку и культивировали в течение 3 дней в условиях при 37°C и 5% CO₂ в 0,5 мл культуральной среды (модифицированной по способу Дульбекко среды Игла с высоким содержанием глюкозы (DMEM) (содержащей GlutaMax) (производства Thermo Fisher Scientific) с добавлением 20% FBS (производства Sigma Aldrich), 2% экстракта куриных эмбрионов (производства US Biological, далее то же самое), 2% L-глутамина (производства Sigma Aldrich), далее то же самое), 1% пенициллина/стрептомицина (производства Sigma Aldrich, далее то же самое) и 20 ед./мл рекомбинантного мышинового IFN-γ (производства ReproTech)). Через 48 часов, культуральную среду заменяли на среду для дифференцировки (DMEM с добавлением 5% лошадиной сыворотки (производства

Thermo Fisher Scientific), 2% L-глутамин и 1% пенициллина/стрептомицина). После культивирования в течение 3 дней, трансфекцию осуществляли с использованием 30 мкМ РМО с использованием 6 мкМ эндо-переносчика (производства Gene Tools, далее то же самое). Используемые здесь РМО показаны в Таблице 10.

[0185]

[Таблица 10]

РМО No.	Последовательность оснований РМО (5'-3')	SEQ ID NO:
1	TGACAACAGCTTGACGCTGCCCGTTTAA	5098
2	AAAGCAGCCTCTTGCTCACTACTCTGC	5099
3	AGCTCTGCTAAAAAGTCTCTGTCA	5100

[0186]

После культивирования в течение еще 3 дней, полученные клетки один раз промывали PBS (производства Takara Bio Inc.), а затем экстрагировали общую РНК с помощью набора RNeasy Mini Kit (производства Qiagen К.К.). К клеткам добавляли 350 мкл буфера RLT (производства Qiagen КК), содержащего 1% 2-меркаптоэтанола (производства Nacalai Tesque, Inc.), и после этого, клетки оставляли при комнатной температуре на несколько минут для лизиса клеток, после чего лизат собирали в гомогенизатор QIAshredder (производства Qiagen К.К.). Гомогенат получали путем центрифугирования при 15000 об/мин в течение 2 минут. Общую РНК экстрагировали в соответствии с протоколом, прилагаемым к набору RNeasy Mini Kit (производства Qiagen К.К.). Концентрацию общей экстрагированной РНК определяли с использованием NanoDrop One С (производства Thermo Fisher Scientific). Одностадийную ОТ-ПЦР проводили с 400 нг экстрагированной общей РНК с использованием набора для проведения одностадийной ОТ-ПЦР QIAGEN (производства Qiagen К.К.). Реакционный раствор приготавливали в соответствии с протоколом, прилагаемым к набору. В качестве термоячейки использовали 96-луночную термоячейку Veriti (производства Thermo Fisher Scientific). Программа проведения ОТ-ПЦР представлена ниже.

[0187]

50°C, 30 минут: реакция обратной транскрипции

95°C, 15 минут: активация полимеризации, инактивация обратной транскриптазы, термоденатурация кДНК

[94°C, 10 секунд; 57°C, 30 секунд; 72°C, 1 минута] x 33 цикла: ПЦР-амплификация

72°C, 10 минут: конечное удлинение.

[0188]

Последовательности оснований прямого и обратного праймеров, используемых для ОТ-ПЦР, приведены ниже.

Прямой праймер: 5'-cagttgaaaaatggcgacac-3' (SEQ ID NO: 5103).

Обратный праймер 1: 5'-ttagctgctgctcatctcca-3' (SEQ ID NO: 5104).

Обратный праймер 2: 5'-ttccaggatctcaggattt-3' (SEQ ID NO: 5105).

[0189]

Транскрипты (429 п.о.) без пропущенных экзонов и транскрипты (253 п.о.) с одним пропущенным экзоном 45 могут быть обнаружены с помощью комбинации прямого праймера и обратного праймера 1, а транскрипты (218 п.о.), имеющие множество пропущенных экзонов 45-55, могут быть обнаружены с помощью комбинации прямого праймера и обратного праймера 2.

[0190]

Продукт реакции ПЦР, описанной выше, анализировали с использованием MultiNA (производства Shimadzu Corp.).

Оценивали полинуклеотидный уровень «А» полосы с пропуском экзонов с 45 по 55, полинуклеотидный уровень «В» полосы с пропуском экзона 45 и полинуклеотидный уровень «С» полосы без пропуска. На основании этих измеренных значений «А», «В» и «С», эффективность пропуска экзонов с 45 по 55 и пропуска экзона 45 определяли по следующим уравнениям:

$$\text{Эффективность пропуска экзонов с 45 по 55 (\%)} = A / (A + B + C) \times 100$$

$$\text{Эффективность пропуска экзона 45 (\%)} = B / (A + B + C) \times 100$$

[0191]

Результаты

Результаты показаны на фигурах 1-2.

По сравнению со смесью РМО № 1 и РМО № 2 (по 15 мкМ каждого, Смесь 2), используемой по отдельности, смесь, дополнительно содержащая РМО № 3, нацеленный на hnRNP A1 (по 10 мкМ каждого, Смесь 2+РМО № 3), повышала эффективность пропуска экзонов с 45 по 55 (фигура 1) и снижала эффективность пропуска экзона 45 (фигура 2).

[0192]

<Пример испытания 2>

Анализ пропуска нескольких экзонов от 45 до 55 в культивируемых клетках мышей-моделей-(2): индуцирование пропуска нескольких экзонов (общая концентрация при добавлении: 15 мкМ, соотношение смешивания изменено)

[0193]

Методика

Клетки H2K-mdx52 высевали в 24-луночный планшет, покрытый 0,4% желатином, при плотности 5×10^4 на лунку и культивировали в течение 48 часов в условиях 37°C и 5% CO₂ в 1 мл культуральной среды, а затем культуральную среду заменили на среду для дифференцировки. После культивирования в течение 3 дней осуществляли трансфекцию 15 мкМ РМО с использованием 6 мкМ эндо-переносчика.

РМО, показанный в Таблице 11, использовали в дополнение к тем, которые уже были использованы в Примере испытания 1.

[0194]

[Таблица 11]

PMO No.	Последовательность оснований PMO (5' - 3')	SEQ ID NO:
4	TTAAAGGATAGTGTAGCTCTGCTA	5101

После культивирования в течение еще 3 дней, полученные клетки собирали таким же образом, как в Примере испытания 1, общую РНК экстрагировали и подвергали одностадийной ОТ-ПЦР, и полученный таким образом продукт реакции ПЦР анализировали на эффективность пропуска экзонов с 45 по 55 и пропуска экзона 45.

[0195]

(Результаты)

Результаты показаны на фигурах 3-8.

По сравнению со смесью PMO № 1 и PMO № 2 (Смесь 2), используемых по отдельности, смесь, дополнительно содержащая PMO № 3, нацеленный на hnRNP A1 (Смесь 2+hnRNP A1), повышала эффективность пропуска экзонов с 45 по 55. (фигура 3) и снижала эффективность пропуска экзона 45 (фигура 4).

Смесь смеси 2 и PMO № 4, нацеленного на hnRNP A1 (смесь 2+PMO № 4), вызывала пропуск экзонов с 45 по 55 (фигура 5) и снижала эффективность пропуска экзона 45 (фигура 6).

[0196]

В результате исследования случая, когда соотношение между Смесью 2 и PMO № 3, нацеленным на hnRNP A1, было изменено, и когда это соотношение составляло 3:1, эффективность пропуска экзонов с 45 по 55 была самой высокой (фигура 7). а эффективность пропуска экзона 45 была в значительной степени подавлена (фигура 8).

[0197]

<Пример испытания 3>

Анализ пропуска нескольких экзонов от 45 до 55 в культивируемых клетках мышей-моделей - (3): индуцирование пропуска нескольких экзонов (общая концентрация при добавлении: 50 мкМ)

[0198]

Методика

Клетки H2K-mdx52 высевали в 24-луночный планшет, покрытый 0,4% желатином, при плотности $6,7 \times 10^4$ на лунку и культивировали в течение 1 дня в условиях 37°C и 5% CO₂ в 2 мл культуральной среды. После культивирования в течение 2 дней, культуральную среду заменяли на среду для дифференцировки. После культивирования в течение 3 дней осуществляли трансфекцию 50 мкМ PMO с использованием 6 мкМ эндопереносчика. После культивирования в течение еще 3 дней, полученные клетки собирали таким же образом, как в Примере испытания 1, общую РНК экстрагировали и подвергали одностадийной ОТ-ПЦР, и полученный таким образом продукт реакции ПЦР анализировали на эффективность пропуска экзонов с 45 по 55 и пропуска экзона 45.

[0199]

(Результаты)

Результаты показаны на фигурах 9 и 10.

По сравнению со смесью РМО № 1 и РМО № 2 (смесь 2), используемых по отдельности, смесь, дополнительно содержащая РМО № 3, нацеленный на hnRNP A1 (смесь 2+hnRNP A1), повышала эффективность пропуска экзона с 45 по 55 (фигура 9) и снижала эффективность пропуска экзона 45 (фигура 10). Смесь 2 была определена также, как и смесь 2, используемая в Примере испытания 1 и в Примере испытания 2.

[0200]

<Пример испытания 4>

Анализ пропуска нескольких экзона с 45 по 55 в культивируемых клетках мышечных моделей - (4): восстановление белка дистрофина путем пропуска нескольких экзона.

[0201]

Методика

Клетки H2K-mdx52 высевали в 24-луночный планшет, покрытый 0,4% желатином, при плотности $6,7 \times 10^4$ на лунку и культивировали в течение 1 дня в условиях 37°C и 5% CO₂ в 2 мл культуральной среды. После культивирования в течение 2 дней, культуральную среду заменяли на среду для дифференцировки. После культивирования в течение 3 дней осуществляли трансфекцию 50 мкМ РМО с использованием 6 мкМ эндопереносчика. После культивирования в течение еще 3 дней, среду заменяли на среду для дифференцировки, а после культивирования еще в течение 1 дня, полученные клетки собирали с помощью буфера для лизиса клеток Pierce RIPA Buffer (Thermo Fisher Scientific), содержащего коктейль ингибиторов протеаз Complete, и к ним добавляли Mini (производства Roche Diagnostics). Клетки измельчали с помощью ультразвукового аппарата Bioruptor UCD-250 (производства Sonicbio Co., Ltd.) (выход: Н, три раза по 30 секунд) и центрифугировали (15000 об/мин, 4°C, 15 минут) на охлаждающей центрифуге (TOMY MX-305, ротор: AR015-24, производства Tomy Seiko Co., Ltd.) для получения супернатанта в виде клеточного лизата. Набор для анализа белка Pierce BCA (производства Thermo Fisher Scientific) использовали для измерения оптической плотности на длине волны 562 нм с помощью планшет-ридера Synergy HTX Multi-Mode Microplate Reader (производства BioTek Instruments) и определяли концентрацию белка в клеточном лизате с помощью программного обеспечения для анализа данных Gen5 версии 2.09.2 (производства BioTek Instruments). Клеточный лизат (в количестве, соответствующем 30 мкг белка) подвергали электрофорезу (150 В, 75 минут) в полиакриламидном геле NuPAGE 3-8%, с Трис-ацетатом, 1,5 мм, Mini Protein Gel, в 15-луночном планшете (производства Thermo Fisher Scientific). В качестве маркера молекулярной массы использовали предварительно окрашенный белковый стандарт HiMark (производства Thermo Fisher Scientific).

[0202]

После электрофореза, транскрипцию (4 мА/см², 30 минут) осуществляли на мембране для переноса Immobilon-P (производства Merck Millipore) методом полусухого блоттинга. Вестерн-блоттинг проводили с использованием 100-кратно разведенного

антитела против дистрофина в качестве первого антитела (NCL-Dys1, производства Leica Biosystems Newcastle Ltd.), и 2500-кратно разведенного козьего антитела против мышечных IgG (H+L) в комплексе с пероксидазой хрена в качестве второго антитела (производства Bio-Rad Laboratories). После завершения реакции с антителами, световое излучение инициировали с помощью системы детектирования методом Вестерн-блоттинга ECL Prime (производства Cytiva), а затем световое излучение детектировали с помощью устройства для визуализации на хемилюминесцентном геля ChemiDoc Touch MP Imaging System (производства Bio-Rad Laboratories) и делали снимок.

[0203]

(Результаты)

Результаты представлены на фигуре 11.

В случае использования негативного контроля или смеси РМО №1 и РМО №2 (Смесь 2), белок дистрофин не экспрессировался, но в смеси, дополнительно содержащей РМО №3, нацеленный на hnRNP A1 (Смесь 2+hnRNP A1), была подтверждена экспрессия белка дистрофина, соответствующего пропуску экзонов с 45 по 55 (фигура 11). Смесь 2 была определена также, как и смесь 2, используемая в Примере испытания 1 и в Примере испытания 2.

[0204]

[Пример 3: Получение антисмыслового олигомера - (2)]

Таким же образом, как и в Примере 1, были синтезированы антисмысловые олигомеры, представленные в Таблице 12 (РМО №№ 6-33). Также показаны теоретические значения и фактические значения молекулярных масс антисмысловых олигомеров, измеренные с помощью ESI-TOR-MS. 5'-конец каждого РМО относится к группе (1), как и в Примере 1. Синтезированный РМО растворяли в воде для инъекций (производства Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc.).

[0205]

[Таблица 12-1]

Таблица 12

РМО №.	SEQ ID NO:	Последовательность основания- мишень	Последовательность - оснований РМО	Молекулярная масса	
				Теоретич. значение	Фактич. значение
6	1201, 151	H45_(-66)-(- 61)_19-40	TGACAACAGTTGCCGCTGCCCGATTAA	9247. 20	9247. 20
7	3082	H45_183-206	TTTTTCATTCCTATTAGATCTGTCG	7869. 71	7869. 72
8	4950	H55_(-4)-24	AAAGCAGCCTCTCGCTCACTCACCTGC	9113. 17	9113. 17
9	1201, 201	H45_(-66)-(- 57)_19-40	TGACAACAGTTGCCGCTGCCSAAAAGATT AA	10603. 6 8	10603. 6 9
10	1201, 203	H45_(-68)-(- 59)_19-40	TGACAACAGTTGCCGCTGCCCAAGATTAA AC	10579. 6 7	10579. 6 7
11	1201, 205	H45_(-70)-(- 61)_19-40	TGACAACAGTTGCCGCTGCCCGATTAAAC AG	10595. 6 7	10595. 6 8
12	1239, 114	H45_(-63)-(- 62)_13-35	ACAGTTGCCGCTGCCCAATGCCAT	8198. 85	8198. 49
13	1224, 124	H45_(-66)-(- 64)_(-3)-20	CCAATGCCATCCTGGAGTTCCTGTAA	8552. 97	8553. 61
14	1180, 151	H45_(-66)-(- 61)_(-3)-19	CAATGCCATCCTGGAGTTCCTGGATTAA	9262. 21	9262. 21
15	1190, 151	H45_(-66)-(- 61)_8-29	TGCCGCTGCCCAATGCCATCCTGATTAA	9183. 19	9183. 22
16	1212, 151	H45_(-66)-(- 61)_30-51	ATTCAATGTTCTGACAACAGTTGATTAA	9284. 22	9284. 25

[Таблица 12-2]

17	1222, 151	H45_(-66)--(- 61)_40-61	CCCCAGTTGCATTCAATGTTCTGATTAA	9212.19	9212.19
18	3060	H45_161-184	CGCCCTACCTCTTTTTCTGTCTG	7782.68	7782.67
19	3077	H45_178-201	ATTCCTATTAGATCTGTCGCCCTA	7848.72	7848.99
20	3090	H45_191-214	CTAAAATGTTTTTCATTCTATTAG	7886.73	7886.37
21	3096	H45_197-220	AGTCTGCTAAAATGTTTTTCATTC	7887.73	7887.49
22	3108	H45_209-232	GAAAGCTTAAAAAGTCTGCTAAAA	7996.80	7996.82
23	3119	H45_220-243	ATTCTTCTAAAAGAAAGCTTAAAA	7946.78	7946.79
24	3065	H45_166-189	TCTGTCGCCCTACCTCTTTTTTCT	7757.67	7757.89
25	3087	H45_188-211	AAATGTTTTTCATTCTATTAGATC	7886.73	7886.24
26	3320	H45_167-194	TTAGATCTGTGCCCTACCTCTTTTTTC	9121.14	9121.27
27	4698	H55_10-32	TTTCTTCCAAAGCAGCCTCTCGC	7479.60	7479.54
28	4702	H55_14-36	TGAGTTTCTTCCAAAGCAGCCTC	7543.62	7543.28
29	4752	H55_13-36	TGAGTTTCTTCCAAAGCAGCCTCT	7873.73	7873.59
30	4923	H55_(-31)-(-4)	CAAAGGACCAAAATGTTTCAGATGCAATTA	9312.25	9312.25
31	4926	H55_(-28)-(-1)	CTGCAAAGGACCAAAATGTTTCAGATGCAA	9313.25	9313.24
32	4936	H55_(-18)-10	CTCACTCACCTGCAAAGGACCAAAATGT	9185.21	9185.24
33	4977	H55_24-51	TGTTGCAGTAATCTATGAGTTTCTTCCA	9258.19	9258.19

[0206]

Целевая последовательность оснований антисмыслового олигомера согласно изобретению была описана как «На₁_b₁-c₁» или «На₂_b₂-c₂_На₃_b₃-c₃».

[0207]

«На₁» представляет собой а-экзон гена дистрофина человека, «b₁» представляет собой 5'-концевое основание целевой последовательности оснований, а «c₁» представляет собой 3'-концевое основание целевой последовательности оснований.

Если «b₁» и «c₁» являются целыми положительными числами, то каждый из «b₁» и «c₁» представляет число оснований в нисходящем направлении, когда 5'-концевое основание а-экзона считается первым основанием. С другой стороны, если «b₁» и «c₁» являются отрицательными числами, то каждое из «b₁» и «c₁» представляет число оснований в восходящем направлении, когда 3'-концевое основание (а-1)-го интрона считается первым основанием.

[0208]

Например, «H55_(-18)-10» означает последовательность оснований, в которой 5'-конец целевой последовательности оснований представляет собой 18-е основание в восходящем направлении от 3'-конца 54-го интрона, а 3'-конец целевой последовательности оснований представляет собой 10-е основание в направлении ниже от 5'-конца 55-го интрона.

[0209]

«На₂_b₂-c₂», который является первой частью «На₂_b₂-c₂_На₃_b₃-c₃», означает

целевую последовательность оснований 3'-звена олигомера, составляющего антисмысловый олигомер, а вторая часть «На₃_b₃-с₃» означает целевую последовательность оснований 5'-звена олигомера, составляющего антисмысловый олигомер.

[0210]

Если «На₂» и «На₃» являются одинаковыми, то часть «_На₃» может быть опущена.

[0211]

Например, «Н45_(-66)-(-61)_19-40» или «Н45_(-66)-(-61)_Н45_19-40» означает последовательность оснований, в которой целевая последовательность оснований 3'-звена олигомера, составляющего антисмысловый олигомер, представляет собой «Н45_(-66)-(-61)», а целевая последовательность оснований 5'-звена олигомера представляет собой «Н45_19-40».

[0212]

[Пример 4: Тест на активность пропуска множества экзонов антисмыслового олигомера - (2)]

<Пример испытания 1>

Анализ пропуска нескольких экзонов с 45 по 55 в нормальных человеческих миобластах - (1): индуцирование пропуска нескольких экзонов

[0213]

Методика

Нормальные человеческие миобласты (производства LONZA) подвергали прямому иммунофлуоресцентному окрашиванию с использованием PE-конъюгированного антитела против человеческого CD82 (производства BioLegend, и далее то же самое), и полученный продукт подвергали сортировке на клеточном сортере SH800S (производства Sony, и далее то же самое) для получения CD82-позитивных нормальных человеческих миобластов. CD82-позитивные нормальные человеческие миобласты высевали в 96-луночный микропланшет с покрытием из коллагена I (производства AGC Techno Glass Co., Ltd.), а именно, покрытый матрицей базальной мембраны Corning® Matrigel (производства Corning, и далее то же самое) при 5×10^4 /лунку и культивировали в течение 1 дня в условиях 37°C и 5% CO₂ в 0,1 мл культуральной среды для нормальных человеческих миобластов (DMEM с высоким уровнем глюкозы, с добавкой GlutaMAX™ и с пируватом (производства Thermo Fisher Scientific, далее то же самое)) с добавлением 20% фетальной бычьей сыворотки (FBS) (производства Corning, далее то же самое), 0,1% hBFGF (производства Sigma Aldrich) и 1% пенициллина/стрептомицина (P/S) (производства Sigma Aldrich, далее то же самое)). На следующий день после посева, среду заменяли культуральной средой, а именно, 0,2 мл среды для дифференцировки нормальных человеческих миобластов (DMEM, с высоким содержанием глюкозы, с добавкой GlutaMAX™, и с пируватом с добавлением 2% лошадиной сыворотки (производства Thermo) Fisher Scientific), и с 1% добавкой жидкой среды ITS (100x) (производства Sigma Aldrich) и P/S). После культивирования в течение 7 дней

осуществляли трансфекцию РМО с использованием 6 мкМ эндо-переносчика (производства Gene Tools). Используемые здесь РМО представлены ниже в Таблице 13. Были использованы РМО, нацеленные на то же самое положение в гене дистрофина человека, как и РМО №№ 1-3, нацеленные на ген дистрофина мыши.

[0214]

[Таблица 13]

Таблица 13

РМО №.	Последовательность оснований РМО (5' - 3')	SEQ ID NO:
6	TGACAACAGTTTGCCCGCTGCCCGATTAA	1201, <u>151</u>
7	TTTTTCATTCCTATTAGATCTGTCG	3082
8	AAAGCAGCCTCTCGCTCACTCACCTGC	4950

[0215]

Используемые РМО и их концентрации в среде показаны ниже в Таблице 14.

[Таблица 14]

Таблица 14

Условия	РМО №. 6 (мкМ)	РМО №. 7 (мкМ)	РМО №. 8 (мкМ)
1	–	–	–
2	10	10	10
3	20	20	20
4	30	30	30
5	30	–	30
6	30	30	–
7	–	30	30
8	60	–	–
9	–	60	–
10	–	–	60

[0216]

После культивирования в течение еще 3 дней, среду заменяли на 0,25 мл среды для дифференцировки нормальных человеческих миобластов. Через семь дней после добавления РМО, клетки один раз промывали PBS (производства Takara Bio Inc.), и общую РНК экстрагировали с помощью набора RNeasy Micro Kit (производства Qiagen К.К.). К клеткам добавляли 75 мкл буфера RLT (производства Qiagen К.К.), содержащего 1% 2-меркаптоэтанола (производства Nacalai Tesque, Inc.), и после этого, клетки оставляли при комнатной температуре на несколько минут для лизиса клеток, а общую РНК экстрагировали в соответствии с протоколом, прилагаемым к набору RNeasy Mini Kit (производства Qiagen К.К.). Концентрацию общей экстрагированной РНК определяли с использованием NanoDrop One C (производства Thermo Fisher Scientific). Одностадийную ОТ-ПЦР проводили со 100 нг экстрагированной общей РНК с использованием набора для проведения одностадийной ОТ-ПЦР QIAGEN (производства Qiagen КК). Реакционный

раствор приготавливали в соответствии с протоколом, прилагаемым к набору. В качестве термоячейки использовали 96-луночную термоячейку Veriti (производства Thermo Fisher Scientific). Используемая здесь программа ОТ-ПЦР представлена ниже.

50°C, 30 минут: реакция обратной транскрипции.

95°C, 15 минут: активация полимеризации, инактивация обратной транскриптазы, термоденатурация кДНК.

[94°C, 30 секунд; 57°C, 30 секунд; 72°C, 1 минута] x 33 цикла: ПЦР-амплификация.

72°C, 10 минут: конечное удлинение.

[0217]

Последовательности оснований прямых и обратных праймеров, используемых в ОТ-ПЦР, показаны ниже в Таблице 15.

[Таблица 15]

Таблица 15

Праймер		Последовательность оснований (5' - 3')	SEQ ID NO:
Прямой праймер	1	GTTGAGAAATGGCGGCGTTT	5106
Прямой праймер	2	ATGACATACGCCCAAAGGTG	5107
Обратный праймер	1	TGTTGAGAGACTTTTCCGAAGT	5108
Обратный праймер	2	ATTCACCCCTGCTGAATTT	5109

[0218]

Транскрипты (301 п.о.), в которых были пропущены экзоны с 45 по 55, могут быть детектированы с помощью комбинации прямого праймера 1 и обратного праймера 1. Транскрипты (245 п.о.), в которых области экзонов с 37 по 38, не были пропущены, могут быть детектированы с помощью комбинации прямого праймера 2 и обратного праймера 2.

[0219]

Продукт реакции ПЦР анализировали с помощью MultiNA (производства Shimadzu Corporation). Затем оценивали полинуклеотидный уровень «А» полосы с пропуском экзонов с 45 по 55 и полинуклеотидный уровень «В» полосы без пропуска. На основании этих измеренных значений «А» и «В», эффективность пропуска экзонов с 45 по 55 определяли по следующему уравнению:

$$\text{Эффективность пропуска экзонов 45-55 (\%)} = A/B \times 100$$

[0220]

Одностадийную ОТ-ПЦР проводили для пропуска экзона 45 таким же образом, как и для обнаружения пропуска экзонов с 45 по 55, с использованием праймеров, показанных ниже в Таблице 16.

[Таблица 16]

Таблица 16

Праймер	Последовательность оснований (5' - 3')	SEQ ID NO:
Прямой праймер	ATTTGACAGATCTGTTGAGAAATGG	5110
Обратный праймер	AGTTGCTGCTCTTTCCAGGT	5111

[0221]

Транскрипты (268 п.о.) с пропуском экзона 45 и транскрипты (444 п.о.) без пропуска могут быть детектированы с помощью комбинации прямого праймера и обратного праймера.

[0222]

Продукт реакции ПЦР анализировали с помощью MultiNA (производства Shimadzu Corporation). Затем оценивали полинуклеотидный уровень «А» полосы с пропуском экзона 45 и полинуклеотидный уровень «В» полосы без пропуска. На основании этих измеренных значений «А» и «В», эффективность пропуска экзона 45 определяли по следующему уравнению:

$$\text{Эффективность пропуска экзона 45 (\%)} = A / (A + B) \times 100$$

[0223]

Результаты

Результаты показаны на фигурах 12 и 13. Было подтверждено, что в нормальных культивируемых клетках человека, пропуск экзонов с 45 по 55 индуцируется РМО № 6, используемым отдельно (условие 8), и смесью, содержащей РМО № 6 (условия 2-6) (фигура 12). С другой стороны, эффективность пропуска экзона 45 снижалась при использовании смесей, содержащих, помимо РМО № 6, РМО № 7, нацеленный на hnRNP A1 (условия 2-4 и 6), и таким образом подавлялся пропуск одного экзона (фигура 13).

[0224]

<Пример испытания 2>

Анализ пропуска нескольких экзонов от 45 до 55 в миобластах, полученных от пациента с МДД, с делецией экзонов от 48 до 50 - (1): индуцирование пропуска нескольких экзонов

Методика

Миобласты, полученные от пациентов с МДД, с делецией экзонов 48-50, и взятые из NCNP BioBank, подвергали прямому иммунофлуоресцентному окрашиванию с помощью PE-конъюгированного антитела против человеческого CD82 и APC-конъюгированного антитела против человеческого CD56 (производства Milteny Biotec, далее то же самое), и полученный продукт подвергали сортировке на клеточном сортере SH800S для получения CD56- и CD82-позитивных миобластов, взятых от пациента с МДД, с делецией экзонов 48-50. Миобласты, полученные от пациента с МДД, с делецией экзонов 48-50 (CD56-позитивных и CD82-позитивных) высевали в 48-луночный прозрачный микропланшет, покрытый коллагеном I BioCoat и матрицей базальной мембраны Corning® Matrigel при плотности 5×10^4 /луночку, и культивировали в течение 1

дня в условиях 37°C и 5% CO₂ в 0,25 мл культуральной среды для миобластов, полученных от пациента с МДД (модифицированной по способу Дульбекко среде Игла: в питательной смеси F-12 (DMD/F12) (производства Thermo Fisher Scientific, далее то же самое) с добавлением 20% фетальной бычьей сыворотки (FBS) и 1% P/S). На следующий день после посева, среду заменили культуральной средой, а именно, 0,5 мл среды для дифференцировки миобластов, полученных от пациентов с МДД (DMEM/F12 с добавлением 2% лошадиной сыворотки, 1% добавки с жидкой средой ITS (100x), и 1% P/S). После культивирования в течение 6 дней в среде для дифференцировки осуществляли трансфекцию РМО с использованием 6 мкМ эндо-переносчика. Были использованы те же РМО, что и те, которые использовались в Примере испытания 1, и их концентрации в среде показаны ниже в Таблице 17.

[0225]

[Таблица 17]

Таблица 17

Условия	РМО No. 6 (мкМ)	РМО No. 7 (мкМ)	РМО No. 8 (мкМ)
1	–	–	–
2	10	10	10
3	30	30	30
4	30	–	30

[0226]

После культивирования еще в течение 3 дней, среду заменяли на 0,5 мл среды для дифференцировки. Через семь дней после добавления РМО, общую РНК экстрагировали из клеток тем же способом, что и в Примере испытания 1 Примера 2, и проводили одностадийную ОТ-ПЦР с 200 нг экстрагированной общей РНК тем же способом, как и в Примере испытания 1, и полученный таким образом продукт реакции ПЦР анализировали для определения эффективности пропуска экзонов 45-55 и пропуска экзона 45.

[0227]

Результаты

Результаты показаны на фигурах 14 и 15.

Было подтверждено, что в миобластах, взятых от пациентов с МДД, с делецией экзонов с 48 по 50, пропуск экзонов с 45 по 55 было индуцировано смесью РМО № 6 и РМО № 8 (условие 4). Было подтверждено, что пропуск экзонов с 45 по 55 также индуцируется смесями, дополнительно содержащими РМО NO. 7, нацеленный на hnRNP A1 (условия 2 и 3) (фигура 14), но эффективность пропуска экзона 45 была снижена, и, таким образом, подавлялось одиночный пропуск (фигура 15).

[0228]

<Пример испытания 3>

Анализ пропуска нескольких экзонов от 45 до 55 в миобластах, полученных от пациента с МДД, с делецией экзонов от 48 до 50 - (2): индуцирование пропуска

нескольких экзонов

[0229]

Методика

Миобласты, полученные от пациента с МДД, с делецией экзонов 48-50 (CD56-позитивные и CD82-позитивные), и полученные таким же образом, как и в Примере испытания 2, высевали в 48-луночный прозрачный микропланшет, покрытый коллагеном 1 Corning BioCoat, и матрицей базальной мембраны Corning® Matrigel, при плотности 2×10^4 на лунку и культивировали в течение 3 дней в условиях 37°C и 5% CO_2 в 0,25 мл культуральной среды для миобластов, полученных от пациента с МДД. Через 3 дня после посева, среду заменяли 0,5 мл среды для дифференцировки миобластов, полученных от пациентов с МДД. После культивирования в течение 8 дней в среде для дифференцировки осуществляли трансфекцию РМО с использованием 6 мкМ эндо-переносчика. Были использовали те же РМО, что и те, которые использовались в Примерах испытаний 1 и 2, и их концентрации в среде показаны в ниже Таблице 18.

[0230]

[Таблица 18]

Таблица 18

Условия	РМО №. 6 (мкМ)	РМО №. 7 (мкМ)	РМО №. 8 (мкМ)
1	-	-	-
2	20	20	20
3	30	-	30
4	60	-	-

[0231]

После культивирования еще в течение 3 дней, среду заменяли на 0,5 мл среды для дифференцировки. Через шесть дней после добавления РМО, общую РНК экстрагировали тем же способом, что и в Примере испытания 2, и проводили одностадийную ОТ-ПЦР с 200 нг экстрагированной общей РНК тем же способом, что и в Примерах испытания 1 и 2, и полученный таким образом продукт реакции ПЦР анализировали для определения эффективности пропуска экзонов с 45 по 55 и пропуска экзона 45.

[0232]

Результаты

Результаты представлены на фигурах 16 и 17.

По сравнению с РМО №6, используемым отдельно (условие 4), смеси, дополнительно содержащие РМО №8 или РМО №7 и РМО №8 в дополнение к РМО №6 (условия 2 и 3), повышали эффективность пропуска экзонов с 45 по 55 (фигура 16). С другой стороны, смесь, содержащая РМО № 7, нацеленный на hnRNP A1 (условие 2), снижала эффективность пропуска экзона 45, и, таким образом, подавлялось одиночный пропуск (фигура 17).

[0233]

<Пример испытания 4>

Анализ пропуска нескольких экзонов с 45 по 55 в миобластах, полученных от пациента с МДД, с делецией экзонов с 48 по 50 - (3): восстановление белка дистрофина путем пропуска нескольких экзонов

[0234]

Методика

Миобласты, полученные от пациентов с МДД, с делецией экзонов 48-50 (CD56-позитивные и CD82-позитивные) высевали в 24-луночный микропланшет с покрытием коллагеном I (производства AGC Techno Glass Co., Ltd., далее то же самое), и матрицей базальной мембраны Corning(R) Matrigel при плотности $1,0 \times 10^5$ на лунку и культивировали в течение 1 дня в условиях 37°C и 5% CO₂ в 1 мл культуральной среды для миобластов, полученных от пациентов с МДД. На следующий день после посева, культуральную среду для выращивания миобластов, взятых от пациентов с МДД, заменяли на среду для дифференцировки миобластов, взятых от пациентов с МДД. После культивирования в течение 6 дней осуществляли трансфекцию РМО с использованием 6 мкМ эндо-переносчика. После культивирования в течение еще 3 дней, среду заменяли на среду для дифференцировки, а после культивирования в течение 7 дней после добавления РМО приготавливали клеточный лизат таким же образом, как и в Примере испытания 4 Примера 2, и определяли концентрацию белка в клеточном лизате. Вестерн-блоттинг осуществляли таким же способом, как и в Примере испытания 4 Примера 2, за исключением того, что клеточный лизат использовали в количестве, соответствующем 30 мкг белка, время электрофореза составляло 120 минут и было использовано 250-кратно разведенное антитело против дистрофина (NCL-DYS1), и таким образом был обнаружен белок дистрофин. Образцы, подвергнутые электрофорезу, представлены в Таблице 19. В качестве позитивного контроля экспрессии дистрофина использовали лизат мышечных клеток C2C12, подвергнутых мышечной дифференцировке и культивированных в течение 12 дней (нормальный дистрофин-контроль), и лизат скелетных мышц трансгенной мыши с делецией экзонов с 45 по 55. (контрольная экспрессия дистрофина с делецией экзонов 45-55).

[0235]

[Таблица 19]

Таблица 19

Условия	Образец
1	Нормальный дистрофин-контроль
2	Контрольная экспрессия дистрофина с делецией экзона 45-55
3	РМО не добавляли
4	30 μ М РМО No. 6 + 30 μ М РМО No. 7 +30 μ М РМО No. 8
5	30 μ М РМО No. 6 + 30 μ М РМО No. 8
6	10 μ М РМО No. 6 + 10 μ М РМО No. 7 +10 μ М РМО No. 8

[0236]

(Результаты)

Результаты показаны на фигуре 18.

В негативном контроле (условие 3), белок дистрофин не экспрессировался, но была подтверждена экспрессия белка дистрофина, соответствующего пропуску экзонов 45-55, вызванному смесью РМО № 6 и РМО № 8 (условие 5) и смесями РМО №№ 6-8 (условия 4 и 6) (фигура 18: показано стрелкой).

[0237]

<Пример испытания 5>

Анализ пропуска нескольких экзонов от 45 до 55 в миобластах, полученных от пациента с МДД, с делецией экзонов от 46 до 51 - (1): индуцирование пропуска нескольких экзонов

[0238]

Методика

Миобласты, взятые от пациента с МДД, с делецией экзонов от 46 до 51 (CD56-позитивные и CD82-позитивные) и полученные путем сортировки миобластов, взятых от пациента с МДД, с делецией экзонов от 46 до 51, и поставляемых от NCNP BioBank, таким же образом, как в Примере испытания 2, высевали в 48-луночный прозрачный микропланшет с коллагеном Corning BioCoat I, покрытый матрицей базальной мембраны Corning® Matrigel при плотности 5×10^4 на лунку, и культивировали в течение 1 дня в условиях 37°C и 5% CO₂ в 0,25 мл культуральной среды для миобластов, взятых от пациентов с МДД. На следующий день после посева, культуральную среду заменяли на 0,3 мл среды для дифференцировки миобластов, полученных от пациентов с МДД. После культивирования в течение 6 дней в среде для дифференцировки осуществляли трансфекцию РМО с использованием 6 мкМ эндо-переносчика. При этом, были использованы такие же РМО, как и РМО, которые были использованы в Примерах испытаний 1-4, и их концентрации в среде показаны ниже в Таблице 20.

[0239]

[Таблица 20]

Таблица 20

Условия	РМО No. 6 (мкМ)	РМО No. 7 (мкМ)	РМО No. 8 (мкМ)
1	-	-	-
2	30	30	30
3	30	-	-

[0240]

После культивирования еще в течение 3 дней, среду заменяли на 0,3 мл среды для дифференцировки. Через пять дней после добавления РМО, общую РНК экстрагировали тем же способом, что и в Примерах испытания 2-3, после чего проводили одностадийную ОТ-ПЦР со 100 нг экстрагированной общей РНК тем же способом, что и в Примерах

испытания 1-3, и полученный таким образом продукт реакции ПЦР анализировали для определения эффективности пропуска экзонов с 45 по 55. Кроме того, одностадийную ОТ-ПЦР проводили таким же способом, как и в Примерах испытания 1-3, за исключением того, что использовали праймеры, представленные ниже в Таблице 21, и полученный таким образом продукт реакции ПЦР анализировали для определения эффективности пропуска экзона 45. Транскрипты (162 п.о.) с пропущенным экзоном 45 и транскрипты (338 п.о.) без пропуска могут быть детектированы с помощью комбинации прямого праймера и обратного праймера.

[0241]

[Таблица 21]

Таблица 21

Праймер	Последовательность оснований (5' - 3')	SEQ ID NO:
Прямой праймер	GAGAAATGGCGCGTTTTCA	5112
Обратный праймер	GGGACGCCTCTGTCCAAAT	5113

[0242]

Результаты

Результаты представлены на фигурах 19 и 20.

В миобластах, взятых от пациентов с МДД, с делецией экзонов с 46 по 51, было подтверждено, что пропуск экзонов с 45 по 55 индуцируется РМО № 6, используемым отдельно (условие 3), и смесью РМО № 6-8 (условие 2) (фигура 19). Эффективность пропуска экзона 45 была снижена при использовании смеси, содержащей РМО №№ 6-8 (условие 2), по сравнению с РМО № 6, используемым отдельно (условие 3), и, таким образом, подавлялось одиночный пропуск (Фигура 20).

[0243]

<Пример испытания 6>

Анализ пропуска нескольких экзонов с 45 по 55 в миобластах, взятых от пациента с МДД, с делецией экзонов с 46 по 51 - (2): индуцирование пропуска нескольких экзонов

[0244]

Методика

Миобласты, взятые от пациента с МДД, с делецией экзонов от 46 до 51 (CD56-позитивные и CD82-позитивные) и полученные также как описано в Примере испытания 5, высевали в 48-луночный прозрачный микропланшет с коллагеном Corning BioCoat I, покрытый матрицей базальной мембраны Corning® Matrigel при плотности $6,3 \times 10^3$ на лунку, и культивировали в течение 4 дней в условиях 37°C и 5% CO₂ в 0,25 мл культуральной среды для миобластов, полученных от пациентов с МДД. Через 4 дня после посева, культуральную среду заменяли на 0,3 мл среды для дифференцировки миобластов, полученных от пациентов с МДД. После культивирования в течение 7 дней в среде для дифференцировки осуществляли трансфекцию РМО с использованием 6 мкМ

эндо-переносчика. При этом, были использованы такие же РМО, как и РМО, которые были использованы в Примерах испытаний 1-5, и их концентрации в среде показаны ниже в Таблице 22.

[0245]

[Таблица 22]

Таблица 22

Условия	РМО №. 6 (мкМ)	РМО №. 7 (мкМ)	РМО №. 8 (мкМ)
1	–	–	–
2	20	20	20
3	30	–	30
4	–	30	30
5	30	30	–
6	60	–	–

[0246]

После культивирования еще в течение 3 дней, среду заменяли на 0,3 мл среды для дифференцировки. Через семь дней после добавления РМО, общую РНК экстрагировали таким же способом, как и в Примерах испытания 2-3 и 5, и проводили одностадийную ОТ-ПЦР таким же способом, как и в Примере испытания 5, за исключением того, что использовали 100 нг экстрагированной общей РНК и полученный таким образом продукт реакции ПЦР анализировали для определения эффективности пропуска экзона с 45 по 55 и пропуска экзона 45.

[0247]

Результаты

Результаты показаны на фигурах 21 и 22. В миобластах, взятых от пациентов с МДД, с делецией экзона с 46 по 51, было подтверждено, что пропуск экзона с 45 по 55 индуцируется РМО № 6, используемым отдельно (условие 6), и смесями, содержащими РМО № 6 (условия 2, 3 и 5) (фигура 21). Эффективность пропуска экзона 45 была снижена при использовании смеси, содержащей РМО № 7 в дополнение к РМО № 6 (условие 5), по сравнению со смесью, содержащей РМО № 8 в дополнение к РМО № 6 (условие 3), и, таким образом, подавлялось одиночный пропуск (Фигура 22).

[0248]

<Пример испытания 7>

Анализ пропуска нескольких экзона с 45 по 55 в миобластах, полученных от пациента с МДД, с делецией экзона с 46 по 51 - (4): восстановление белка дистрофина путем пропуска нескольких экзона

[0249]

Методика

Миобласты, полученные от пациентов с МДД, с делецией экзона с 46 по 51 (CD56-позитивные и CD82-позитивные) высевали в 24-луночный микропланшет, покрытый коллагеном Ш и матрицей базальной мембраны Corning® Matrigel при

плотности $8,0 \times 10^4$ на лунку, и культивировали в течение 1 дня в условиях 37°C и $5\% \text{CO}_2$ в 1 мл культуральной среды для миобластов, взятых от пациента с МДД. На следующий день после посева, культуральную среду для миобластов, взятых от пациентов с МДД, заменяли на 1 мл среды для дифференцировки миобластов, взятых от пациентов с МДД. После 4-дневного культивирования, среду заменяли, а после 7-дневного культивирования осуществляли трансфекцию РМО с использованием 6 мкМ эндо-переносчика. После культивирования в течение еще 3 дней, среду заменяли на среду для дифференцировки, а после культивирования в течение 7 дней после добавления РМО, клеточный лизат получали таким же способом, как и в Примере испытания 4 Примера 2 и в Примере испытания 4 данного примера, и Вестерн-блоттинг проводили таким же способом, как и в Примере испытания 4 Примера 2 и в Примере испытания 4 данного примера, за исключением того, что клеточный лизат использовали в количестве, соответствующем 24 мкг белка, для обнаружения белка дистрофина. Образцы, подвергнутые электрофорезу, представлены ниже в Таблице 23.

[0250]

[Таблица 23]

Таблица 23

Условия	Образец
1	Нормальный дистрофин-контроль
2	Регулятор экспрессии дистрофина без экзонов 45 - 55
3	РМО не добавляли
4	30 μM РМО №. 6 + 30 μM РМО №. 7 + 30 μM РМО №. 8
5	30 μM РМО №. 6 + 30 μM РМО №. 8

[0251]

(Результаты)

Результаты представлены на фигуре 23.

В негативном контроле (условие 3), белок дистрофин не экспрессировался, но была подтверждена экспрессия белка дистрофина, соответствующего пропуску экзонов 45-55, вызванная смесью РМО №6 и РМО №8 (условие 5) и смесью РМО №№ 6-8 (условие 4) (фигура 23: показано стрелкой).

[0252]

<Пример испытания 8>

Анализ пропуска множества экзонов с 45 по 55 в миобластах, полученных от пациентов с МДД, с делецией экзона 51 - (1): исследование первого антисмыслового олигомера - (1)

[0253]

Методика

Миобласты, взятые от пациента с МДД, с делецией экзона 51 (CD56-позитивные, CD82-позитивные), и полученные путем сортировки миобластов, взятых от пациента с МДД,

с делецией экзона 51, и полученных из NCNP BioBank, таким же способом, как в Примерах 3 и 6, высевали в 24-луночный микропланшет, покрытый коллагеном I (производства AGC Techno Glass Co., Ltd.) и матрицей базальной мембраны Corning® Matrigel при плотности 5×10^4 на лунку и культивировали в течение 3 дней в условиях 37°C и 5% CO₂ в 0,5 мл культуральной среды для миобластов, взятых от пациентов с МДД. Через три дня после посева, культуральную среду заменяли на 0,5 мл среды для дифференцировки миобластов, взятых от пациентов с МДД. После культивирования в течение 4 дней в среде для дифференцировки миобластов, взятых от пациентов с МДД, осуществляли трансфекцию с помощью РМО с использованием 6 мкМ эндо-переносчика. В дополнение к РМО, использованным в Примерах испытания с 1 по 7, также использовали РМО, представленные ниже в Таблице 24.

[0254]

[Таблица 24]

Таблица 24

РМО No.	Последовательность оснований РМО (5' - 3')	SEQ ID NO:
9	TGACAACAGTTTGCCGCTGCCCAAAAGATTA	1201, <u>201</u>
10	TGACAACAGTTTGCCGCTGCCCAAGATTAAC	1201, <u>203</u>
11	TGACAACAGTTTGCCGCTGCCCGATTAACAG	1201, <u>205</u>

[0255]

РМО добавляли в концентрациях в среде, показанных ниже в Таблице 25.

[0256]

[Таблица 25]

Таблица 25

Условие	РМО
1	РМО не добавляли
2	30 μМ РМО No. 6 + 30 μМ РМО No. 8
3	20 μМ РМО No. 6 + 20 μМ РМО No. 7 + 20 μМ РМО No. 8
4	30 μМ РМО No. 9 + 30 μМ РМО No. 8
5	20 μМ РМО No. 9 + 20 μМ РМО No. 7 + 20 μМ РМО No. 8
6	30 μМ РМО No. 10 + 30 μМ РМО No. 8
7	20 μМ РМО No. 10 + 20 μМ РМО No. 7 + 20 μМ РМО No. 8
8	30 μМ РМО No. 11 + 30 μМ РМО No. 8
9	20 μМ РМО No. 11 + 20 μМ РМО No. 7 + 20 μМ РМО No. 8

[0257]

После культивирования в течение еще 3 дней, среду заменяли на 0,5 мл среды для дифференцировки миобластов, взятых от пациентов с МДД. Через семь дней после добавления РМО, общую РНК экстрагировали таким же способом, как и в Примерах испытаний 2, 3, 5 и 6, после чего проводили одностадийную ОТ-ПЦР с 200 нг

экстрагированной общей РНК тем же способом, как и в Примерах испытаний 1-3, и полученный таким образом продукт реакции ПЦР анализировали для определения эффективности пропуска экзонов с 45 по 55 и пропуска экзона 45.

[0258]

Результаты

Результаты показаны на фигурах 24 и 25. В миобластах, взятых от пациентов с МДД, с делецией экзона 51, было подтверждено, что пропуск экзонов с 45 по 55 индуцируется смесью РМО № 6 и РМО № 8 (условие 2) (фигура 24). Было также подтверждено, что пропуск экзонов с 45 по 55 индуцируется смесью, содержащей, помимо РМО № 6 и РМО № 8, РМО № 7, нацеленного на hnRNPA1 (условие 3) (фигура 24). Кроме того, было подтверждено, что пропуск экзонов с 45 по 55 индуцируется в условиях 4, 6 и 8, где РМО №№ 9-11 добавляли в качестве первого антисмыслового олигомера вместе с РМО № 8. Также было подтверждено пропуск экзонов 45-55, индуцированное в условиях 5, 7 и 9, где дополнительно добавляли РМО № 7, нацеленный на hnRNP A1 (фигура 24), но эффективность пропуска экзона 45 была снижена, и, таким образом, подавлялось одиночный пропуск (фигура 25).

[0259]

<Пример испытания 9>

Анализ пропуска нескольких экзонов с 45 по 55 в миобластах, взятых от пациентов с МДД, с делецией экзона 51 - (2): исследование первого антисмыслового олигомера - (2)

[0260]

Методика

Миобласты, взятые от пациента с МДД, с делецией экзона 51 (CD56-позитивные, CD82-позитивные), и полученные таким же способом, как и в Примере испытания 8, высевали в 48-луночный прозрачный микропланшет, покрытый коллагеном I Corning BioCoat и покрытый матрицей базальной мембраны Corning® Matrigel при плотности 5×10^4 на лунку и культивировали в течение 1 дня в условиях 37°C и 5% CO₂ в 0,25 мл культуральной среды для миобластов, взятых от пациента с МДД. На следующий день после посева, культуральную среду заменяли на 0,25 мл среды для дифференцировки миобластов, взятых от пациентов с МДД. После культивирования в течение 7 дней в среде для дифференцировки миобластов, взятых от пациентов с МДД, осуществляли трансфекцию с помощью РМО с использованием 6 мкМ эндо-переносчика. В дополнение к РМО, использованным в Примерах испытания с 1 по 7, использовали РМО, представленные ниже в Таблице 26.

[0261]

[Таблица 26]

Таблица 26

РМО No.	Последовательность оснований РМО (5' - 3')	SEQ ID NO:
12	ACAGTTTGCCGCTGCCCAATGCCAT	1239, <u>114</u>
13	CCAATGCCATCCTGGAGTTCCTGTAA	1224, <u>124</u>
14	CAATGCCATCCTGGAGTTCCTGGATTAA	1180, <u>151</u>
15	TGCCGCTGCCCAATGCCATCCTGATTAA	1190, <u>151</u>
16	ATTCAATGTTCTGACAACAGTTGATTAA	1212, <u>151</u>
17	CCCCAGTTGCATTCAATGTTCTGATTAA	1222, <u>151</u>

[0262]

РМО добавляли в концентрациях в среде, показанных ниже в Таблице 27.

[Таблица 27]

Таблица 27

Условия	РМО
1	РМО не добавляли
2	30 μ М РМО No. 6 + 30 μ М РМО No. 8
3	20 μ М РМО No. 6 + 20 μ М РМО No. 7 + 20 μ М РМО No. 8
4	30 μ М РМО No. 12 + 30 μ М РМО No. 8
5	20 μ М РМО No. 12 + 20 μ М РМО No. 7 + 20 μ М РМО No. 8
6	30 μ М РМО No. 13 + 30 μ М РМО No. 8
7	20 μ М РМО No. 13 + 20 μ М РМО No. 7 + 20 μ М РМО No. 8
8	30 μ М РМО No. 14 + 30 μ М РМО No. 8
9	20 μ М РМО No. 14 + 20 μ М РМО No. 7 + 20 μ М РМО No. 8
1 0	30 μ М РМО No. 15 + 30 μ М РМО No. 8
1 1	20 μ М РМО No. 15 + 20 μ М РМО No. 7 + 20 μ М РМО No. 8
1 2	30 μ М РМО No. 16 + 30 μ М РМО No. 8
1 3	20 μ М РМО No. 16 + 20 μ М РМО No. 7 + 20 μ М РМО No. 8
1 4	30 μ М РМО No. 17 + 30 μ М РМО No. 8
1 5	20 μ М РМО No. 17 + 20 μ М РМО No. 7 + 20 μ М РМО No. 8

[0263]

После культивирования в течение еще 3 дней, среду заменяли на 0,3 мл среды для дифференцировки миобластов, взятых от пациентов с МДД. Через семь дней после добавления РМО, общую РНК экстрагировали таким же способом, как и в Примерах испытаний 2, 3, 5, 6 и 8, после чего проводили одностадийную ОТ-ПЦР с 200 нг экстрагированной общей РНК таким же способом, как и в Примерах испытаний 1-3 и 8, и полученный таким образом продукт реакции ПЦР анализировали для определения эффективности пропуска экзонов с 45 по 55 и пропуска экзона 45.

[0264]

Результаты

Результаты показаны на фигурах 26 и 27. Было подтверждено, что пропуск экзонов

с 45 по 55 индуцируется также в условиях 4, 6, 8 и 10, где РМО №№ 12-17 добавляли в качестве первого антисмыслового олигомера вместе с РМО. № 8. Было подтверждено, что пропуск экзона с 45 по 55 индуцируется также в условиях 5, 7, 9 и 11, где дополнительно добавляли РМО № 7, нацеленный на hnRNP A1 (фигура 26), но при этом, эффективность пропуска экзона 45 была снижена, и, таким образом, одиночный пропуск подавлялось (фигура 27).

[0265]

<Пример испытания 10>

Анализ пропуска нескольких экзона с 45 по 55 в миобластах, полученных от пациентов с МДД, с делецией экзона 51 - (3): исследование третьего антисмыслового олигомера - (1)

[0266]

Методика

Миобласты, взятые от пациента с МДД, с делецией экзона 51 (CD56-позитивные, CD82-позитивные), и полученные таким же способом, как и в Примерах испытаний 8 и 9, высевали в 48-луночный прозрачный микропланшет, покрытый коллагеном I Corning BioCoat и покрытый матрицей базальной мембраны Corning® Matrigel при плотности 5×10^4 на лунку и культивировали в течение 1 дня в условиях 37°C и 5% CO₂ в 0,25 мл культуральной среды для миобластов, взятых от пациента с МДД. На следующий день после посева, культуральную среду заменяли на 0,25 мл среды для дифференцировки миобластов, полученных от пациентов с МДД. После культивирования в течение 7 дней в среде для дифференцировки миобластов, взятых от пациентов с МДД, осуществляли трансфекцию с помощью РМО с использованием 6 мкМ эндо-переносчика. В дополнение к РМО, использованным в Примерах испытания с 1 по 7, использовали РМО, представленные ниже в Таблице 28.

[0267]

[Таблица 28]

Таблица 28

РМО №.	Последовательность оснований РМО (5'- 3')	SEQ ID NO:
18	CGCCCTACCTCTTTTTCTGTCTG	3060
19	ATTCCTATTAGATCTGTCGCCCTA	3077
20	СТААААТГТТТСАТТССТАТТАГ	3090
21	AGTCTGCTААААТГТТТСАТТС	3096
22	GAAAGCTTAAAAAGTCTGCTAAAA	3108
23	АТТСТТСТАААГАААГСТТААААА	3119

[0268]

РМО добавляли в концентрациях в среде, показанных ниже в Таблице 29.

[0269]

[Таблица 29]

Таблица 29

Условие	РМО
1	РМО не добавляли
2	30 μ М РМО №. 6 + 30 μ М РМО №. 8
3	20 μ М РМО №. 6 + 20 μ М РМО №. 18 + 20 μ М РМО №. 8
4	20 μ М РМО №. 6 + 20 μ М РМО №. 19 + 20 μ М РМО №. 8
5	20 μ М РМО №. 6 + 20 μ М РМО №. 7 + 20 μ М РМО №. 8
6	20 μ М РМО №. 6 + 20 μ М РМО №. 20 + 20 μ М РМО №. 8
7	20 μ М РМО №. 6 + 20 μ М РМО №. 21 + 20 μ М РМО №. 8
8	20 μ М РМО №. 6 + 20 μ М РМО №. 22 + 20 μ М РМО №. 8
9	20 μ М РМО №. 6 + 20 μ М РМО №. 23 + 20 μ М РМО №. 8

[0270]

После культивирования в течение еще 3 дней, среду заменяли на 0,3 мл среды для дифференцировки миобластов, полученных от пациентов с МДД. Через семь дней после добавления РМО, общую РНК экстрагировали таким же способом, как и в Примерах испытаний 2, 3, 5, 6, 8 и 9, после чего проводили одностадийную ОТ-ПЦР с 200 нг экстрагированной общей РНК таким же способом, как и в Примерах испытаний 1-3, 8 и 9, и полученный таким образом продукт реакции ПЦР анализировали для определения эффективности пропуска экзона с 45 по 55 и пропуска экзона 45.

[0271]

Результаты

Результаты представлены на фигурах 28 и 29. В результате добавления РМО № 20-23 в качестве третьего антисмыслового олигомера к РМО № 6 и РМО № 8 было подтверждено, что пропуск экзона с 45 по 55 индуцируется таким же образом, как и в случае добавления РМО № 7 (условие 5) (фигура 28). Пропуск экзона 45 было уменьшено, а одиночный пропуск имело тенденцию к подавлению (фигура 29). С другой стороны, хотя эффективность пропуска экзона 45 не была снижена при добавлении смеси, содержащей РМО №№ 18 и 19 (условия 3 и 4), по сравнению со смесью, содержащей РМО № 7 (условие 5), однако, было подтверждено, что пропуск экзона с 45 по 55, в значительной степени индуцируется по сравнению с негативным контролем (условие 1).

[0272]

<Пример испытания 11>

Анализ пропуска нескольких экзона с 45 по 55 в миобластах, полученных от пациентов с МДД, с делецией экзона 51 - (4): исследование третьего антисмыслового олигомера - (2)

[0273]

Методика

Миобласты, взятые от пациента с МДД, с делецией экзона 51 (CD56-позитивные, CD82-позитивные), и полученные таким же способом, как и в Примерах испытаний 8-10,

высевали в 48-луночный прозрачный микропланшет, покрытый коллагеном I Corning BioCoat и покрытый матрицей базальной мембраны Corning® Matrigel при плотности 5×10^4 на лунку и культивировали в течение 1 дня в условиях 37°C и $5\% \text{CO}_2$ в 0,25 мл культуральной среды для миобластов, взятых от пациента с МДД. На следующий день после посева, культуральную среду заменяли на 0,25 мл среды для дифференцировки миобластов, взятых от пациентов с МДД. После культивирования в течение 3 дней в среде для дифференцировки миобластов, взятых от пациентов с МДД, осуществляли трансфекцию с помощью РМО с использованием 6 мкМ эндо-переносчика. В дополнение к РМО, использованным в Примерах испытания с 1 по 7, использовали РМО, представленные ниже в Таблице 30.

[0274]

[Таблица 30]

Таблица 30

РМО No.	Последовательность оснований РМО (5'-3')	SEQ ID NO:
19	АТТССТАТТАГАТСТГТСТГСССТА	3077
20	СТААААТГТТТТКАТТССТАТТАГ	3090
21	АГТСТГСТААААТГТТТКАТТС	3096
24	ТСТГТСТГСССТАСССТТТТТТСТ	3065
25	АААТГТТТТКАТТССТАТТАГАТС	3087
26	ТТАГАТСТГТСТГСССТАСССТТТТТТ	3320

[0275]

РМО добавляли в концентрациях в среде, показанных ниже в Таблице 31.

[Таблица 31]

Таблица 31

Условия	РМО
1	РМО не добавляли
2	20 μM РМО No. 6 + 20 μM РМО No. 24 + 20 μM РМО No. 8
3	20 μM РМО No. 6 + 20 μM РМО No. 19 + 20 μM РМО No. 8
4	20 μM РМО No. 6 + 20 μM РМО No. 7 + 20 μM РМО No. 8
5	20 μM РМО No. 6 + 20 μM РМО No. 25 + 20 μM РМО No. 8
6	20 μM РМО No. 6 + 20 μM РМО No. 20 + 20 μM РМО No. 8
7	20 μM РМО No. 6 + 20 μM РМО No. 21 + 20 μM РМО No. 8
8	20 μM РМО No. 6 + 20 μM РМО No. 26 + 20 μM РМО No. 8

[0276]

После культивирования в течение еще 3 дней, среду заменяли на 0,3 мл среды для дифференцировки миобластов, взятых от пациентов с МДД. Через семь дней после добавления РМО, общую РНК экстрагировали таким же способом, как и в Примерах испытания 2, 3, 5, 6 и 8-10, после чего проводили одностадийную ОТ-ПЦР с 200 нг

экстрагированной общей РНК таким же способом, как и в Примерах испытаний 1-3 и 8-10, и полученный таким образом продукт реакции ПЦР анализировали для определения эффективности пропуска экзона с 45 по 55 и пропуска экзона 45.

[0277]

Результаты

Результаты показаны на фигурах 30 и 31. В результате добавления РМО № 24-26 в качестве третьего антисмыслового олигомера к РМО № 6 и РМО № 8 (условия 2, 5 и 8), эффективность пропуска экзона с 45 по 55 была снижена при добавлении РМО № 24 и 26 (условия 2 и 8) по сравнению со случаем, когда был добавлен РМО № 7 (условие 4), но было подтверждено, что пропуск экзона с 45 по 55 вызывается в той же степени при добавлении РМО № 25 (условие 5) (фигура 30). Эффективность пропуска экзона 45 снижалась при добавлении РМО № 25 (условие 5), и, таким образом, одиночный пропуск подавлялось (Фигура 31).

[0278]

<Пример испытания 12>

Анализ пропуска нескольких экзонах от 45 до 55 в миобластах, полученных от пациентов с МДД, с делецией экзона 51 - (5): исследование второго антисмыслового олигомера - (1)

[0279]

Методика

Миобласты, взятые от пациента с МДД, с делецией экзона 51 (CD56-позитивные, CD82-позитивные), и полученные таким же способом, как и в Примерах испытаний 8-11, высевали в 48-луночный прозрачный микропланшет, покрытый коллагеном I Corning BioCoat и покрытый матрицей базальной мембраны Corning® Matrigel при плотности 5×10^4 на лунку и культивировали в течение 1 дня в условиях 37°C и 5% CO₂ в 0,25 мл культуральной среды для миобластов, взятых от пациента с МДД. На следующий день после посева, культуральную среду заменяли на 0,25 мл среды для дифференцировки миобластов, взятых от пациентов с МДД. После культивирования в течение 7 дней в среде для дифференцировки миобластов, взятых от пациентов с МДД, осуществляли трансфекцию с помощью РМО с использованием 6 мкМ эндо-переносчика.

[0280]

В дополнение к РМО, используемым в Примерах испытаний 1-7, были использованы РМО, представленные ниже в Таблице 32.

[Таблица 32]

Таблица 32

РМО №.	Последовательность оснований РМО (5' - 3')	SEQ ID NO:
27	TTTCTTCCAAAGCAGCCTCTCGC	4698
28	TGAGTTTCTTCCAAAGCAGCCTC	4702
29	TGAGTTTCTTCCAAAGCAGCCTCT	4752
30	CAAAGGACCAAATGTTTCAGATGCAATTA	4923
31	CTGCAAAGGACCAAATGTTTCAGATGCAA	4926
32	CTCACTCACCTGCAAAGGACCAAATGT	4936
33	TGTTGCAGTAATCTATGAGTTTCTTCCA	4977

[0281]

РМО добавляли в концентрациях в среде, представленных ниже в Таблице 33.

[Таблица 33]

Таблица 33

Условия	РМО
1	РМО не добавляли
2	30 μ М РМО №. 6 + 30 μ М РМО №. 27
3	30 μ М РМО №. 6 + 30 μ М РМО №. 28
4	30 μ М РМО №. 6 + 30 μ М РМО №. 29
5	30 μ М РМО №. 6 + 30 μ М РМО №. 30
6	30 μ М РМО №. 6 + 30 μ М РМО №. 31
7	30 μ М РМО №. 6 + 30 μ М РМО №. 32
8	30 μ М РМО №. 6 + 30 μ М РМО №. 8
9	30 μ М РМО №. 6 + 30 μ М РМО №. 33
10	20 μ М РМО №. 6 + 20 μ М РМО №. 7 + 20 μ М РМО №. 8

[0282]

После культивирования в течение еще 3 дней, среду заменяли на 0,3 мл среды для дифференцировки миобластов, взятых от пациентов с МДД. Через семь дней после добавления РМО, общую РНК экстрагировали таким же способом, как и в Примерах испытания 2, 3, 5, 6 и 8-11, после чего проводили одностадийную ОТ-ПЦР с 200 нг экстрагированной общей РНК таким же способом, как и в Примерах испытаний 1-3 и 8-11, и полученный таким образом продукт реакции ПЦР анализировали для определения эффективности пропуска экзона с 45 по 55 и пропуска экзона 45.

[0283]

Результаты

Результаты представлены на фигурах 32 и 33.

В результате добавления РМО №№ 27-33 в качестве второго антисмыслового олигомера вместе с РМО №6 (условия 2-7 и 9) было подтверждено, что пропуск экзона 45-55 индуцируется в той же степени, что и в случае добавления РМО №8 (условие 8) (фигура 32). Даже если второй антисмысловый олигомер был заменен, то эффективность пропуска экзона 45 не снижалась, и одиночный пропуск не подавлялось (фигура 33).

[0284]

<Пример испытания 13>

Анализ пропуска нескольких экзонов с 45 по 55 в миобластах, взятых от пациентов с МДД, с делецией экзона 51 - (6): исследование второго антисмыслового олигомера - (2)

[0285]

Методика

Миобласты, взятые от пациента с МДД, с делецией экзона 51 (CD56-позитивные, CD82-позитивные), и полученные таким же способом, как и в Примерах испытаний 8-12, высевали в 48-луночный прозрачный микропланшет, покрытый коллагеном I Corning BioCoat и покрытый матрицей базальной мембраны Corning® Matrigel при плотности 5×10^4 на лунку и культивировали в течение 1 дня в условиях 37°C и 5% CO₂ в 0,25 мл культуральной среды для миобластов, взятых от пациента с МДД. На следующий день после посева, культуральную среду заменяли на 0,25 мл среды для дифференцировки миобластов, взятых от пациентов с МДД. После культивирования в течение 3 дней в среде для дифференцировки миобластов, взятых от пациентов с МДД, осуществляли трансфекцию с помощью РМО с использованием 6 мкМ эндо-переносчика. РМО, используемые в Примере испытания 12, имели концентрации в среде, представленные ниже в Таблице 34.

[0286]

[Таблица 34]

Таблица 34

Условия	РМО
1	РМО не добавляли
2	20 мкМ РМО No. 6 + 20 мкМ РМО No. 7 + 20 мкМ РМО No. 27
3	20 мкМ РМО No. 6 + 20 мкМ РМО No. 7 + 20 мкМ РМО No. 28
4	20 мкМ РМО No. 6 + 20 мкМ РМО No. 7 + 20 мкМ РМО No. 29
5	20 мкМ РМО No. 6 + 20 мкМ РМО No. 7 + 20 мкМ РМО No. 32
6	20 мкМ РМО No. 6 + 20 мкМ РМО No. 7 + 20 мкМ РМО No. 8

[0287]

После культивирования в течение еще 3 дней, среду заменяли на 0,3 мл среды для дифференцировки миобластов, полученных от пациентов с МДД. Через семь дней после добавления РМО, общую РНК экстрагировали таким же способом, как и в Примерах испытания 2, 3, 5, 6 и 8-12, после чего проводили одностадийную ОТ-ПЦР с 200 нг экстрагированной общей РНК таким же способом, как и в Примерах испытаний 1-3 и 8-12, и полученный таким образом продукт реакции ПЦР анализировали для определения эффективности пропуска экзонов с 45 по 55 и пропуска экзона 45.

[0288]

Результаты

Результаты показаны на фигурах 34 и 35. В результате соответствующего

добавления РМО № 27-29 и 32 вместе с РМО № 6 и РМО № 7 (условия 2-5) было подтверждено, что пропуск экзонов с 45 по 55 индуцируется в той же степени, что и в случае добавления РМО № 8 (условие 6) (фигура 34). Индуцирование пропуска экзона 45 было точно не подтверждено, за исключением случая, когда был добавлен РМО № 32 (условие 5), и таким образом было подавлено одиночный пропуск (Фигура 35).

[0289]

<Пример испытания 14>

Анализ пропуска нескольких экзонов с 45 по 55 в миобластах, полученных от пациентов с МДД, с делецией экзона 51 - (7): исследование второго бессмысленного олигомера - (3)

[0290]

Методика

Миобласты, взятые от пациента с МДД, с делецией экзона 51 (CD56-позитивные, CD82-позитивные), и полученные таким же способом, как и в Примерах испытаний 8-13, высевали в 48-луночный прозрачный микропланшет, покрытый коллагеном I Corning BioCoat и покрытый матрицей базальной мембраны Corning® Matrigel при плотности 5×10^4 на лунку и культивировали в течение 1 дня в условиях 37°C и 5% CO₂ в 0,25 мл культуральной среды для миобластов, полученных от пациента с МДД. На следующий день после посева, культуральную среду заменяли на 0,25 мл среды для дифференцировки миобластов, полученных от пациентов с МДД. После культивирования в течение 7 дней в среде для дифференцировки миобластов, полученных от пациентов с МДД, осуществляли трансфекцию с помощью РМО с использованием 6 мкМ эндо-переносчика. РМО, используемые в этом Примере испытаний, добавляли в концентрациях в среде, представленных ниже в Таблице 35.

[0291]

[Таблица 35]

Таблица 35

Условия	РМО
1	РМО не добавляли
2	30 мкМ РМО No. 6 + 30 мкМ РМО No. 8
3	20 мкМ РМО No. 6 + 20 мкМ РМО No. 7 + 20 мкМ РМО No. 30
4	20 мкМ РМО No. 6 + 20 мкМ РМО No. 7 + 20 мкМ РМО No. 31
5	20 мкМ РМО No. 6 + 20 мкМ РМО No. 7 + 20 мкМ РМО No. 8
6	20 мкМ РМО No. 6 + 20 мкМ РМО No. 7 + 20 мкМ РМО No. 33

[0292]

После культивирования в течение еще 3 дней, среду заменяли на 0,3 мл среды для дифференцировки миобластов, полученных от пациентов с МДД. Через семь дней после добавления РМО, общую РНК экстрагировали таким же способом, как и в Примерах испытания 2, 3, 5, 6 и 8-13, после чего проводили одностадийную ОТ-ПЦР с 200 нг

экстрагированной общей РНК таким же способом, как и в Примерах испытаний 1-3 и 8-13, и полученный таким образом продукт реакции ПЦР анализировали для определения эффективности пропуска экзонов 45-55 и пропуска экзона 45.

[0293]

Результаты

Результаты представлены на фигурах 36 и 37.

В результате добавления РМО № 30, 31 или 33 соответственно в качестве второго антисмыслового олигомера вместе с РМО № 6 и РМО № 7 (условия 3, 4 и 6) было подтверждено пропуск экзонов с 45 по 55 в той же степени, что и в случае добавления РМО № 8 (условие 5) (фигура 36). По сравнению со случаем, когда были добавлены только РМО № 6 и РМО № 8 (условие 2), эффективность пропуска экзона 45 была снижена, и, таким образом, одиночный пропуск подавлялось (Фигура 37).

[0294]

<Пример испытания 15>

Анализ пропуска нескольких экзонов с 45 по 55 в миобластах, полученных от пациента с МДД, с делецией экзона 51 - (8): восстановление белка дистрофина путем пропуска нескольких экзонов

[0295]

Методика

Миобласты, взятые от пациентов с МДД, с делецией экзона 51 (CD56-позитивные и CD82-позитивные) высевали в 24-луночный микропланшет, покрытый коллагеном I (производства AGC Techno Glass Co., Ltd.) и матрицей базальной мембраны Corning® Matrigel, при плотности $2,0 \times 10^5$ на лунку и культивировали в течение 1 дня в условиях 37°C и 5% CO₂ в 1 мл культуральной среды для миобластов, взятых от пациента с МДД. На следующий день после посева, культуральную среду для миобластов, полученных от пациентов с МДД, заменяли на среду для дифференцировки миобластов, полученных от пациентов с МДД. После культивирования в течение 3 дней в среде для дифференцировки осуществляли трансфекцию РМО с использованием 6 мкМ эндо-переносчика. После культивирования в течение 3 дней, среду заменяли на среду для дифференцировки. После культивирования в течение 7 дней или 11 дней после добавления РМО проводили Вестерн-блоттинг таким же способом, как и в Примерах испытаний 4 и 7 данного примера, для обнаружения белка дистрофина. Образцы, подвергнутые электрофорезу, представлены в Таблице 36. В качестве позитивного контроля экспрессии дистрофина использовали лизат мышечных клеток C2C12, подвергнутых мышечной дифференцировке и культивированных в течение 12 дней (нормальный дистрофин-контроль), и лизат скелетных мышц трансгенных мышей с делецией экзонов 45-55 (экспрессия дистрофина с делецией экзонов 45-55 в качестве контроля).

[0296]

[Таблица 36]

Таблица 36

Условия	Образец	Дата сбора
1	Нормальный дистрофин-контроль	
2	Регулятор экспрессии дистрофина с делецией экзонов 45-55	
3	РМО не добавляли	7 дней после добавления РМО
4	30 μ М РМО No. 6 + 30 μ М РМО No. 7 +30 μ М РМО No. 8	
5	30 μ М РМО No. 6 + 30 μ М РМО No. 8	
6	РМО не добавляли	11 дней после добавления РМО
7	30 μ М РМО No. 6 + 30 μ М РМО No. 7 +30 μ М РМО No. 8	
8	30 μ М РМО No. 6 + 30 μ М РМО No. 8	
9	30 μ М РМО No. 6	

[0297]

(Результаты)

Результаты представлены на фигуре 38. В негативном контроле (условия 3 и 6), полоса не была подтверждена в том же положении (фигура 38: показано стрелкой), что и полоса дистрофин- позитивного контроля с делецией экзонов 45-55 (условие 2), но в образцах, трансфецированных смесью РМО (условия 4, 5, 7 и 8), была подтверждена экспрессия белка дистрофина, соответствующего пропуску экзонов с 45 по 55 (фигура 38: показано стрелкой).

[0298]

<Пример испытания 16>

Анализ пропуска нескольких экзонов от 45 до 55 в миобластах, полученных от пациентов с МДД, с делецией экзона 51 - (9): восстановление белка дистрофина путем пропуска нескольких экзонов - (2)

[0299]

Методика

Миобласты, взятые от пациентов с МДД, с делецией экзона 51 (CD56-позитивные и CD82-позитивные) и полученные таким же способом, как и в Примерх испытаний 8-15, высевали в 24-луночный микропланшет, покрытый коллагеном I (производства AGC Techno Glass Co., Ltd.) и матрицей базальной мембраны Corning® Matrigel, при плотности $2,0 \times 10^5$ на лунку и культивировали в течение 1 дня в условиях 37°C и 5% CO₂ в 1 мл культуральной среды для миобластов, взятых от пациента с МДД. На следующий день после посева, культуральную среду для миобластов, полученных от пациентов с МДД, заменяли на среду для дифференцировки миобластов, полученных от пациентов с МДД. После культивирования в течение 7 дней в среде для дифференцировки осуществляли трансфекцию РМО с использованием 6 мкМ эндо-переносчика. Используемые здесь РМО показаны ниже в Таблице 37.

[0300]

[Таблица 37]

Таблица 37

PMO No.	Последовательность оснований PMO (5' - 3')	SEQ ID NO:
6	TGACAACAGTTTGGCCGCTGCCCGATTAA	1201, <u>151</u>
7	TTTTCAATTCCTATTAGATCTGTCC	3082
8	AAAGCAGCCTCTCGCTCACTCACCCCTGC	4950
14	CAATGCCATCCTGGAGTTCCTGGATTAA	1180, <u>151</u>
21	AGTCTGCTAAAATGTTTTCAATCC	3096
33	TGTTGCAGTAATCTATGAGTTTCTCCA	4977

[0301]

После культивирования в течение еще 3 дней, среду заменяли на среду для дифференцировки. После культивирования в течение 7 дней после добавления PMO проводили Вестерн-блоттинг таким же способом, как и в Примерах испытаний 4, 7 и 15 данного примера, для обнаружения белка дистрофина. Образцы, подвергнутые электрофорезу, показаны ниже в Таблице 38.

[0302]

[Таблица 38]

Таблица 38

Условия	Образец
1	Нормальный дистрофин-контроль
2	Регулятор экспрессии дистрофина с делецией экзонов 45-55
3	PMO не добавляли
4	30 μ М PMO No. 14 + 30 μ М PMO No. 8
5	20 μ М PMO No. 14 + 20 μ М PMO No. 7 + 20 μ М PMO No. 8
6	30 μ М PMO No. 6 + 30 μ М PMO No. 33
7	20 μ М PMO No. 6 + 20 μ М PMO No. 21 + 20 μ М PMO No. 33
8	20 μ М PMO No. 14 + 20 μ М PMO No. 21 + 20 μ М PMO No. 33

[0303]

(Результаты)

Результаты показаны на фигуре 39.

В негативном контроле (условие 3), полоса не была подтверждена в том же положении, что и полоса дистрофин- позитивного контроля с делецией экзонов 45-55 (условие 2), но в образцах, трансфицированных смесью PMO (условия 4, 5 и 6), была подтверждена экспрессия белка дистрофина, соответствующего пропуску экзонов 45-55 (фигура 39: показано стрелкой).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Комбинация антисмысловых олигомеров или их фармацевтически приемлемых солей или гидратов, которые вызывают одновременный пропуск любых двух или более последовательно расположенных экзонов, выбранных из группы, состоящей из экзона с 45-го по 55-й в пре-мРНК дистрофина человека,

где указанная комбинация содержит:

(i) первый антисмысловый олигомер или его фармацевтически приемлемую соль, или его гидрат, включающие:

олигомер первого звена, содержащий последовательность оснований, комплементарную последовательности оснований, состоящей из последовательности из 11 оснований в направлении вверх от 3'-конца 44-го интрона и последовательности из 69 оснований в направлении вниз от 5'-конца 45-го экзона в пре-мРНК дистрофина человека или ее частичной последовательности оснований; и

олигомер второго звена, содержащий последовательность оснований, комплементарную последовательности оснований с 52-го по 75-е основания в направлении вверх от 3'-конца 44-го интрона в пре-мРНК дистрофина человека, или ее частичной последовательности оснований; и

(ii) второй антисмысловый олигомер или его фармацевтически приемлемую соль, или его гидрат, содержащие последовательность оснований, комплементарную последовательности оснований, состоящей из последовательности из 33 оснований, в направлении выше от 3'-конца 54-го интрона и последовательности из 53 оснований в направлении ниже 5'-конца 55-го экзона в пре-мРНК дистрофина человека или ее частичной последовательности оснований.

2. Комбинация по п. 1, где:

олигомер первого звена содержит последовательность оснований, комплементарную последовательности из 15-30 оснований, состоящей из последовательности из 11 оснований в направлении вверх от 3'-конца 44-го интрона и последовательности из 69 оснований в направлении вниз от 5'-конца 45-го экзона в пре-мРНК дистрофина человека;

олигомер второго звена содержит последовательность оснований, комплементарную последовательности из 1-10 оснований, состоящей из последовательности с 52-го по 75-е основание в направлении вверх от 3'-конца 44-го интрона в пре-мРНК дистрофина человека, и

второй антисмысловый олигомер содержит последовательность оснований, комплементарную последовательности из 15-30 оснований последовательности оснований, состоящей из последовательности из 33 оснований в направлении выше от 3'-конца 54-го интрона и последовательности из 53 оснований в направлении ниже от 5'-конца 55-го экзона пре-мРНК дистрофина человека.

3. Комбинация по п. 1 или 2, где:

олигомер первого звена содержит последовательность оснований,

комплементарную:

(a) любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 211-906;

(b) последовательности оснований, которая гибридизуется в жестких условиях с последовательностью оснований, комплементарной любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 211-906;

(c) последовательности оснований, которая по меньшей мере на 85% идентична любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 211-906, и имеет длину в пределах $\pm 15\%$ длины любой одной выбранной последовательности оснований; или

(d) частичной последовательности оснований любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из последовательностей оснований (a), (b) и (c), и/или

олигомер второго звена содержит последовательность оснований, комплементарную:

(a) любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-105;

(b) последовательности оснований, которая гибридизуется в жестких условиях с последовательностью оснований, комплементарной любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-105;

(c) последовательности оснований, которая по меньшей мере на 85% идентична любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-105, и имеет длину в пределах $\pm 15\%$ длины любой одной выбранной последовательности оснований; или

(d) частичной последовательности оснований любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из последовательностей оснований (a), (b) и (c).

4. Комбинация по любому из пп. 1-3, где

второй антисмысловой олигомер содержит последовательность оснований, комплементарную:

(a) любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 3507-4298;

(b) последовательности оснований, которая гибридизуется в жестких условиях с последовательностью оснований, комплементарной любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 3507-4298;

(c) последовательности оснований, которая по меньшей мере на 85% идентична любой одной последовательностью оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 3507-4298, и имеет длину в пределах $\pm 15\%$ длины любой одной выбранной последовательности оснований; или

(d) частичной последовательности оснований любой одной последовательности

оснований, выбранной из группы, состоящей из последовательностей оснований (a), (b) и (c).

5. Комбинация по любому из пп. 1-4, где первый антисмысловый олигомер содержит олигомер первого звена и олигомер второго звена с 5'-концов в указанном порядке, олигомер первого звена содержит любую одну последовательность оснований, выбранную из SEQ ID NO: 907-1602, олигомер второго звена содержит любую одну последовательность оснований, выбранную из SEQ ID NO: 106-210, а второй антисмысловый олигомер содержит любую одну последовательность оснований, выбранную из SEQ ID NO: 4299-5090.

6. Комбинация по любому из пп. 1-5, где олигомер первого звена содержит любую одну последовательность оснований, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1180, 1190, 1201, 1212, 1222, 1224 и 1239.

7. Комбинация по любому из пп. 1-6, где олигомер второго звена содержит любую одну последовательность оснований, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 114, 124, 151, 201, 203 и 205.

8. Комбинация по п. 6 или 7, где:

первый антисмысловый олигомер содержит олигомер первого звена и олигомер второго звена с 5'-концов в указанном порядке, и

олигомер первого звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 1201, а олигомер второго звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 151,

олигомер первого звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 1201, а олигомер второго звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 201,

олигомер первого звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 1201, а олигомер второго звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 203,

олигомер первого звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 1201, а олигомер второго звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 205,

олигомер первого звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 1239, а олигомер второго звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 114,

олигомер первого звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 1224, а олигомер второго звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 124,

олигомер первого звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 1180, а олигомер второго звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 151,

олигомер первого звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 1190, а олигомер второго звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 151,

олигомер первого звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 1212, а олигомер второго звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 151, или

олигомер первого звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 1222, а олигомер второго звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 151.

9. Комбинация по любому из пп. 1-8, где второй антисмысловый олигомер содержит последовательность оснований, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID

12. Комбинация по любому из пп. 1-11, дополнительно включающая:

(iii) третий антисмысловой олигомер или его фармацевтически приемлемую соль или его гидрат, содержащие последовательность оснований, комплементарную последовательности оснований, состоящей из последовательности из 23 оснований, в направлении выше 3'-конца 45-го экзона и последовательности из 73 оснований в направлении ниже 5'-конца 45-го интрона в пре-мРНК дистрофина человека или ее частичной последовательности оснований.

13. Комбинация по п. 12, где третий антисмысловой олигомер содержит последовательность оснований, комплементарную последовательности из 15-30 оснований последовательности оснований, состоящей из последовательности из 23 оснований в направлении выше от 3'-конца 45-го экзона и последовательности из 73 оснований в направлении ниже от 5'-конца 45-го интрона в пре-мРНК дистрофина человека.

14. Комбинация по п. 12 или 13, где

третий антисмысловой олигомер содержит последовательность оснований, комплементарную:

(a) любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1603-2554;

(b) последовательности оснований, которая гибридизуется в жестких условиях с последовательностью оснований, комплементарной любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1603-2554;

(c) последовательности оснований, которая по меньшей мере на 85% идентична любой одной последовательностью оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1603-2554, и имеет длину в пределах $\pm 15\%$ длины любой одной выбранной последовательности оснований; или

(d) частичной последовательности оснований любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из последовательностей оснований (a), (b) и (c).

15. Комбинация по п. 14, где третий антисмысловой олигомер содержит последовательность оснований, комплементарную:

(a) любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1611-1654, 1664-1707, 1718-1761, 1773-1816, 1829-1872, 1886-1929, 1944-1987, 2003-2046, 2063-2106, 2124-2167, 2186-2229, 2249-2292, 2313-2356, 2378-2421, 2444-2487 и 2511-2554;

(b) последовательности оснований, которая гибридизуется в жестких условиях с последовательностью оснований, комплементарной любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1611-1654, 1664-1707, 1718-1761, 1773-1816, 1829-1872, 1886-1929, 1944-1987, 2003-2046, 2063-2106, 2124-2167, 2186-2229, 2249-2292, 2313-2356, 2378-2421, 2444-2487 и 2511-2554;

(c) последовательности оснований, которая по меньшей мере на 85% идентична

любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1611-1654, 1664-1707, 1718-1761, 1773-1816, 1829-1872, 1886-1929, 1944-1987, 2003-2046, 2063-2106, 2124-2167, 2186-2229, 2249-2292, 2313-2356, 2378-2421, 2444-2487 и 2511-2554; и имеет длину в пределах $\pm 15\%$ длины любой выбранной последовательности оснований; или

(d) частичной последовательности оснований любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из последовательностей оснований (a), (b) и (c).

16. Комбинация по п. 15, где третий антисмысловый олигомер содержит последовательность оснований, комплементарную:

(a) любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1617-1654, 1670-1707, 1724-1761, 1779-1816, 1835-1872, 1892-1929, 1950-1987, 2009-2046, 2069-2106, 2130-2167, 2192-2229, 2255-2292, 2319-2356, 2384-2421, 2450-2487 и 2517-2554;

(b) последовательности оснований, которая гибридизуется в жестких условиях с последовательностью оснований, комплементарной любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1617-1654, 1670-1707, 1724-1761, 1779-1816, 1835-1872, 1892-1929, 1950-1987, 2009-2046, 2069-2106, 2130-2167, 2192-2229, 2255-2292, 2319-2356, 2384-2421, 2450-2487 и 2517-2554;

(c) последовательности оснований, которая по меньшей мере на 85% идентична любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1617-1654, 1670-1707, 1724-1761, 1779-1816, 1835-1872, 1892-1929, 1950-1987, 2009-2046, 2069-2106, 2130-2167, 2192-2229, 2255-2292, 2319-2356, 2384-2421, 2450-2487 и 2517-2554; и имеет длину в пределах $\pm 15\%$ длины любой выбранной последовательности оснований; или

(d) частичной последовательности оснований любой одной последовательности оснований, выбранной из группы, состоящей из последовательностей оснований (a), (b) и (c).

17. Комбинация по любому из пп. 1-14, где третий антисмысловый олигомер содержит последовательность оснований, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 3060, 3065, 3077, 3082, 3087, 3090, 3096, 3108, 3119 и 3320.

18. Комбинация по любому из пп. 12-17, где первый антисмысловый олигомер содержит олигомер первого звена и олигомер второго звена с 5'-концов в указанном порядке, олигомер первого звена содержит любую одну последовательность оснований, выбранную из SEQ ID NO: 907-1602, олигомер второго звена содержит любую одну последовательность оснований, выбранную из SEQ ID NO: 106-210, второй антисмысловый олигомер содержит любую одну последовательность оснований, выбранную из SEQ ID NO: 4299- 5090, а третий антисмысловый олигомер содержит любую одну последовательность оснований, выбранную из SEQ ID NO: 2555-3506.

19. Комбинация по любому из пп. 1-18, где

третий антисмысловой олигомер содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 3082,

олигомер первого звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 1201, олигомер второго звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 151, второй антисмысловой олигомер содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 4936, а третий антисмысловой олигомер содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 3082,

олигомер первого звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 1201, олигомер второго звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 151, второй антисмысловой олигомер содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 4977, а третий антисмысловой олигомер содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 3082,

олигомер первого звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 1201, олигомер второго звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 151, второй антисмысловой олигомер содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 4977, а третий антисмысловой олигомер содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 3096, или

олигомер первого звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 1180, олигомер второго звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 151, второй антисмысловой олигомер содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 4977, а третий антисмысловой олигомер содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 3096.

20. Комбинация по п. 18 или 19, где олигомер первого звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 1201, олигомер второго звена содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 151, второй антисмысловой олигомер содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 4950, а третий антисмысловой олигомер содержит последовательность оснований SEQ ID NO: 3082, 3090 или 3096.

21. Комбинация по любому из пп. 1-20, обеспечивающая пропуск всех экзонов от 45-го экзона до 55-го экзона в пре-мРНК дистрофина человека.

22. Комбинация по любому из пп. 1-11, где первый и второй антисмысловые олигомеры представляют собой олигонуклеотиды, или комбинация по любому из пп. 12-21, где первый-третий антисмысловые олигомеры представляют собой олигонуклеотиды. .

23. Комбинация по п. 22, где сахарный фрагмент и/или фосфат-связывающая область по меньшей мере одного основания, составляющего олигонуклеотид, являются модифицированными.

24. Комбинация по п. 22 или 23, где сахарный фрагмент по меньшей мере одного основания, составляющего олигонуклеотид, представляет собой рибозу, в которой 2'-ОН-группа заменена любой одной группой, выбранной из группы, состоящей из -OR, -R, -R'OR, -SH, -SR, -NH₂, -NHR, -NR₂, -N₃, -CN, -F, -Cl, -Br и -I (где R представляет собой алкил или арил, а R' представляет собой алкилен).

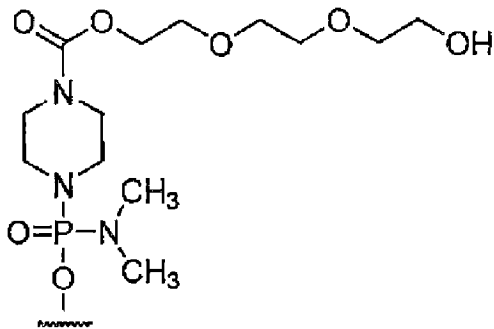
25. Комбинацию по любому из пп. 22-24, где фосфат-связывающая область по меньшей мере одного основания, составляющего олигонуклеотид, представляет собой любую область, выбранную из группы, состоящей из фосфоритиоатной связи, фосфордитиоатной связи, алкилфосфонатной связи, фосфорамидатной связи и боранофосфатной связи.

26. Комбинация по любому из пп. 1-11, где первый и второй антисмысловые олигомеры представляют собой морфолиноолигомеры, или комбинация по любому из пп. 12-21, где первый-третий антисмысловые олигомеры представляют собой олигонуклеотиды.

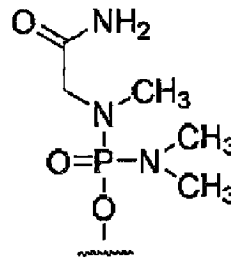
27. Комбинация по п. 26, где первый-третий антисмысловые олигомеры представляют собой фосфордиамидат-морфолино-олигомеры.

28. Комбинация по п. 26 или 27, где 5'-конец каждого из антисмысловых олигомеров с первого по третий представляет собой группу, представленную любой из следующих химических формул (1)-(3):

[Химическая формула 1]



(1)



(2)



(3)

29. (a) Фармацевтическая композиция, содержащая первый и второй антисмысловые олигомеры по любому из пп. 1-28, или их фармацевтически приемлемые соли, или их гидраты, или

(b) фармацевтическая комбинация, содержащая (i) фармацевтическую композицию, содержащую первый антисмысловый олигомер по любому из пп. 1-28, или его фармацевтически приемлемую соль, или его гидрат, и (ii) фармацевтическую композицию, содержащую второй антисмысловый олигомер по любому из пп. 1-28, или его фармацевтически приемлемую соль, или его гидрат.

30. (a) Фармацевтическая композиция, содержащая антисмысловые олигомеры с первого по третий по любому из пп. 12-28, или их фармацевтически приемлемые соли или их гидраты, или

(b) фармацевтическая комбинация, содержащая (i) фармацевтическую композицию, содержащую первый антисмысловый олигомер по любому из пп. 12-28, или его фармацевтически приемлемую соль, или его гидрат, (ii) фармацевтическую композицию, содержащую второй антисмысловый олигомер по любому из пп. 12-28, или его

фармацевтически приемлемую соль, или его гидрат, и (iii) фармацевтическую композицию, содержащую третий антисмысловый олигомер по любому из пп. 12-28, или его фармацевтически приемлемую соль, или его гидрат.

31. Фармацевтическая композиция или фармацевтическая комбинация по п. 29 или 30, где фармацевтическая композиция дополнительно содержит фармацевтически приемлемый носитель.

32. Фармацевтическая композиция или фармацевтическая комбинация по любому из пп. 29-31 для лечения мышечной дистрофии.

33. Фармацевтическая композиция или фармацевтическая комбинация по любому из пп. 29-32 для введения пациенту-человеку.

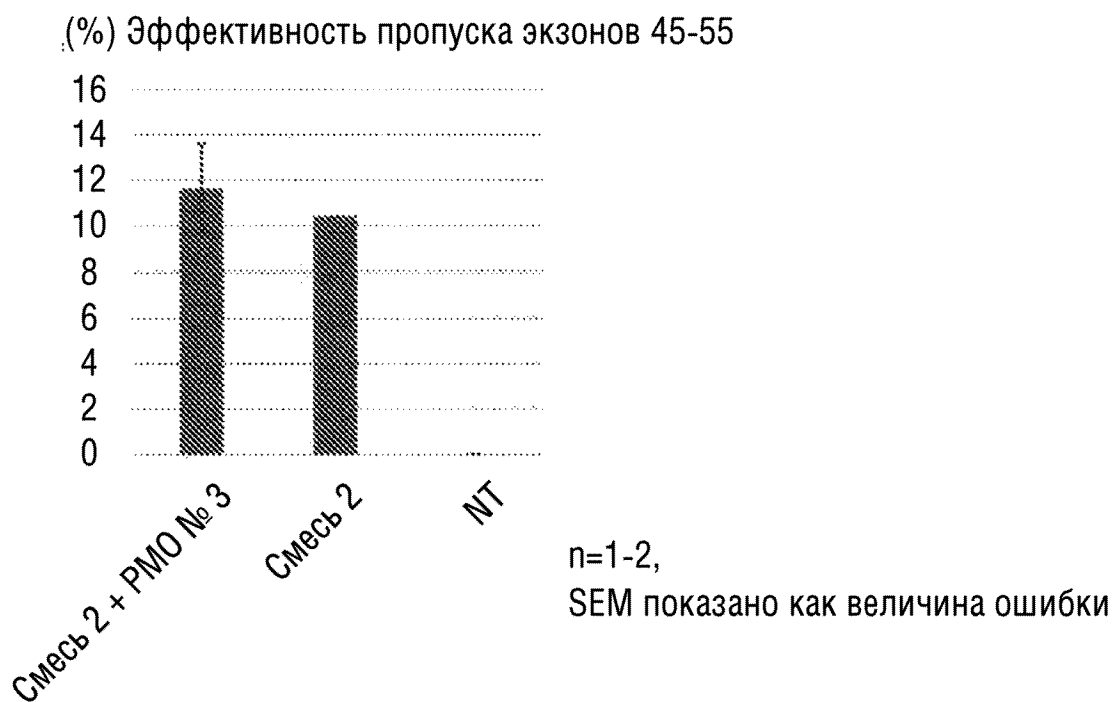
34. Способ лечения мышечной дистрофии, включающий введение пациенту с мышечной дистрофией (i) первого и второго антисмысловых олигомеров по любому из пп. 1-28 или их фармацевтически приемлемых солей или их гидратов, (ii) антисмысловых олигомеров с первого по третий по любому из пп. 12-28 или их фармацевтически приемлемых солей или их гидратов, или (iii) фармацевтической композиции или фармацевтической комбинации по любому из пп. 29-33.

35. Способ лечения по п. 34, где пациентом с мышечной дистрофией является пациент с мутацией, которая представляет собой мишень для пропуска экзонов с 45 по 55 в гене дистрофина.

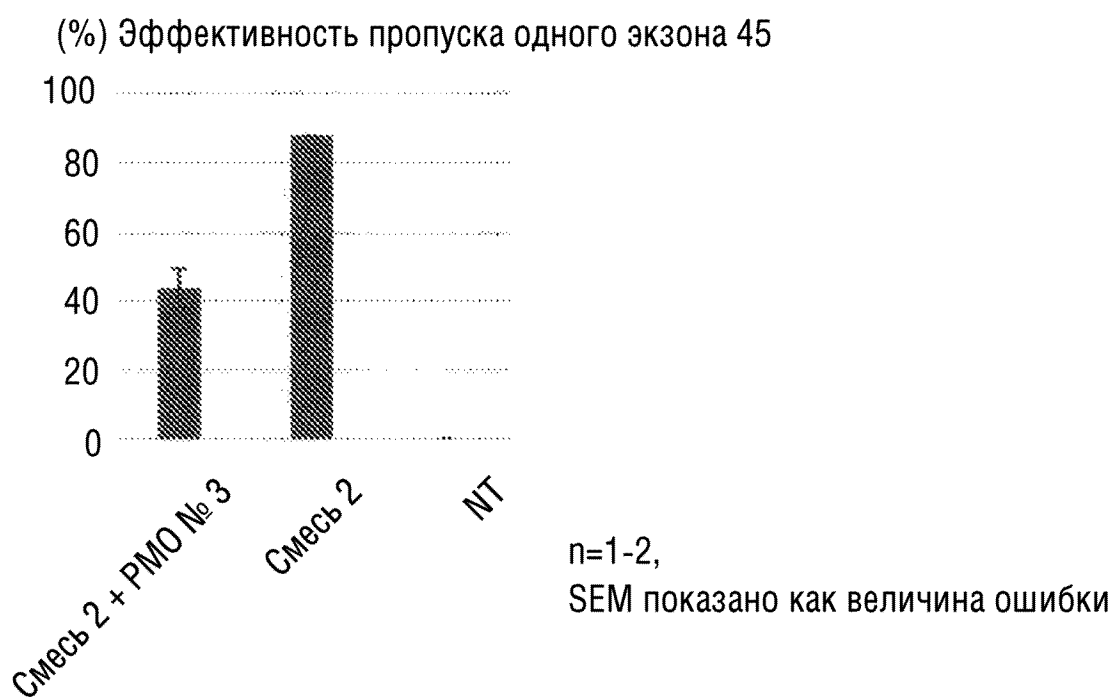
36. Способ лечения по п. 34 или 35, где пациентом является человек.

По доверенности

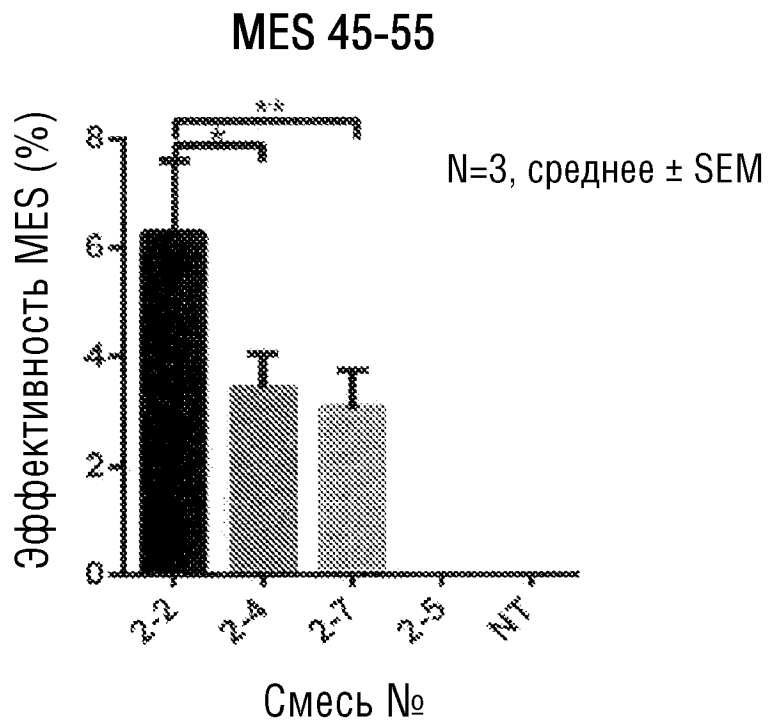
ФИГ.1



ФИГ.2

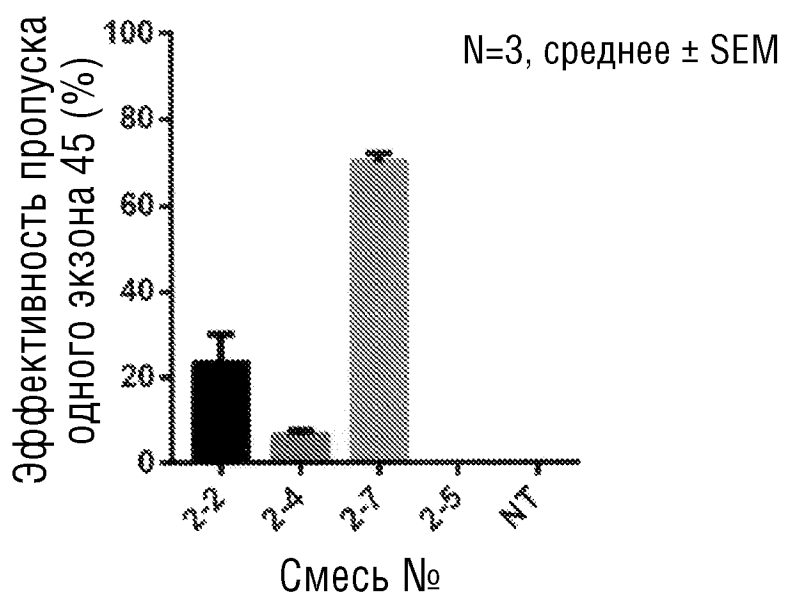


ФИГ.3

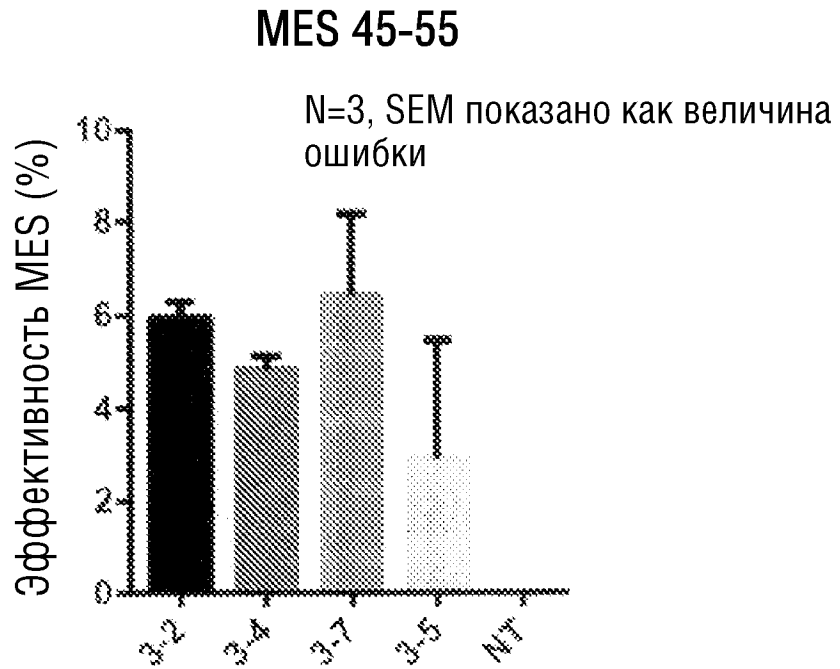


ФИГ.4

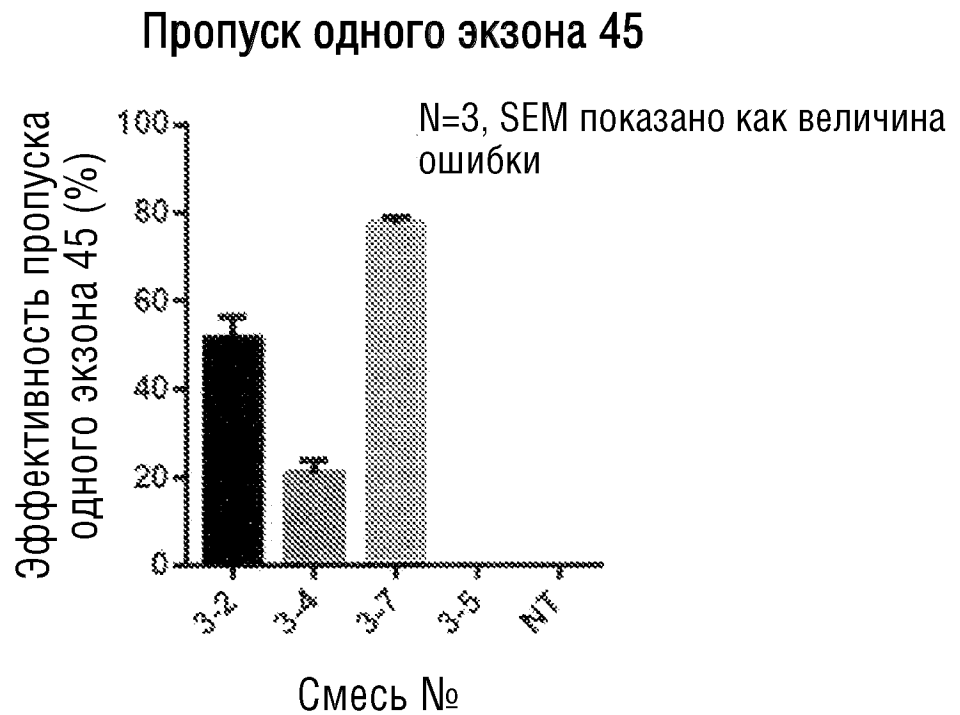
Пропуск одного экзона 45



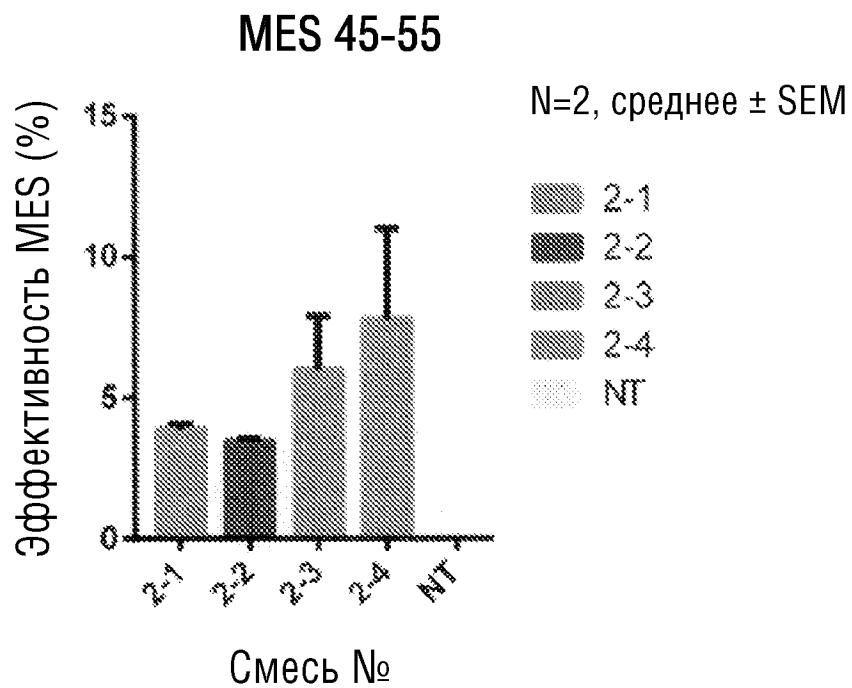
ФИГ.5



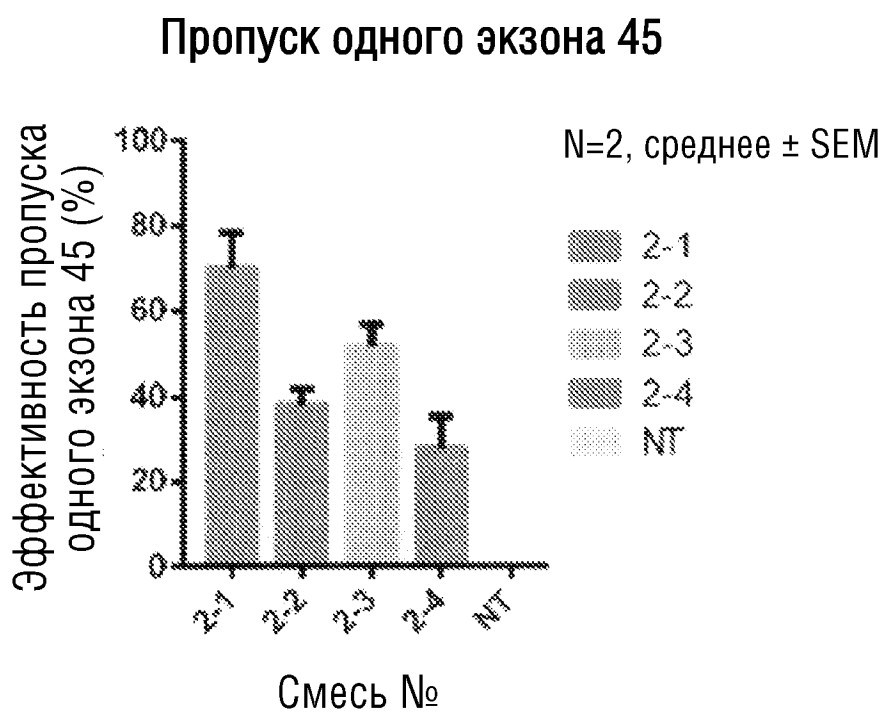
ФИГ.6



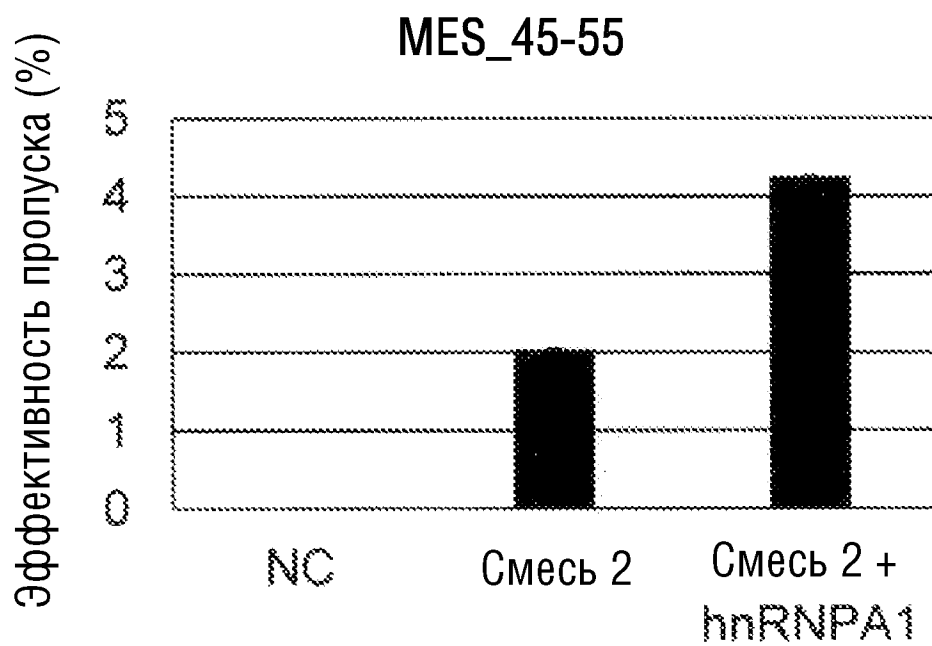
ФИГ.7



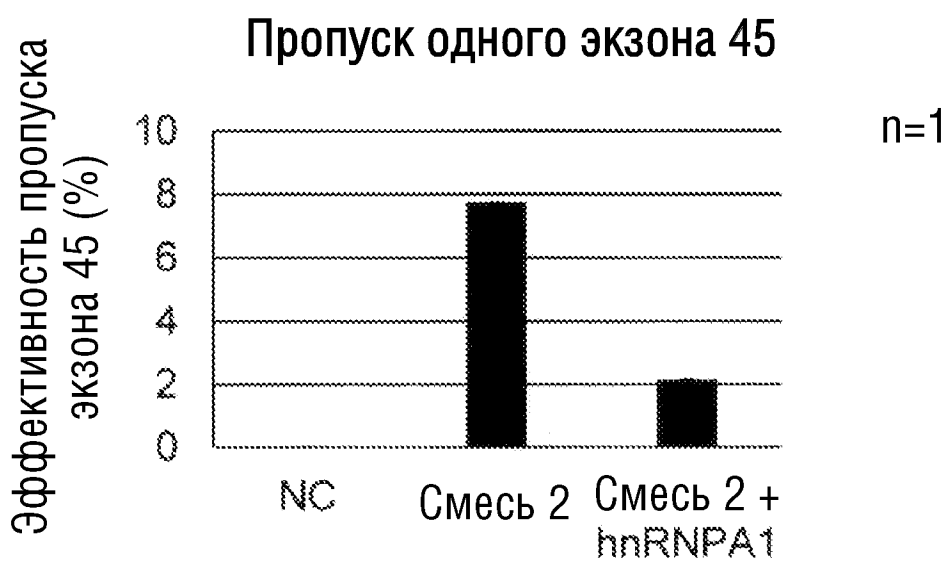
ФИГ.8



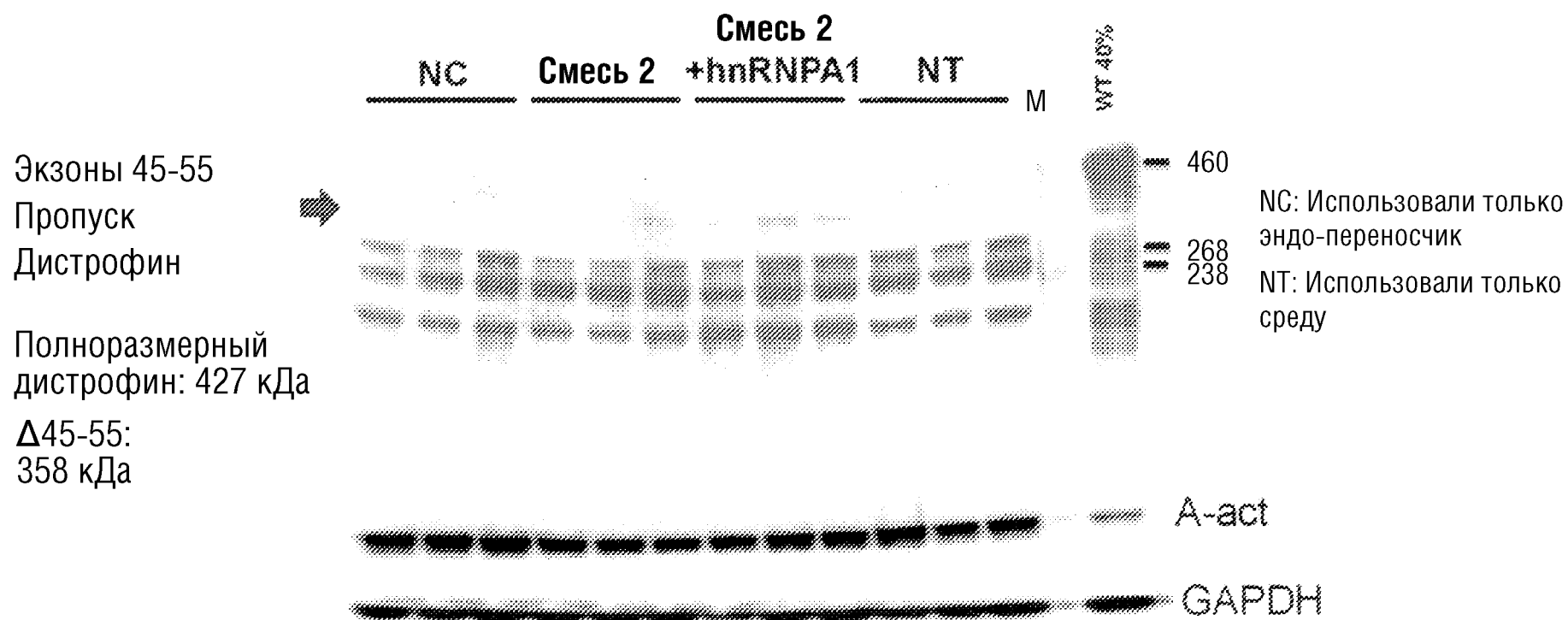
ФИГ.9



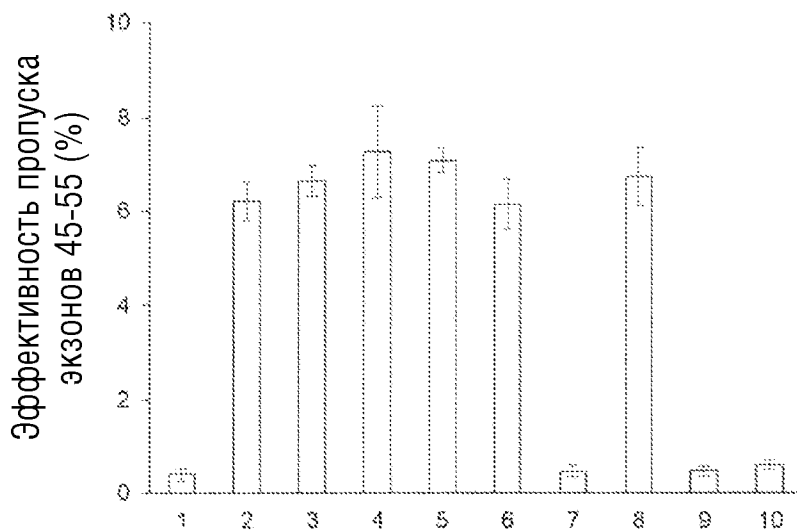
ФИГ.10



ФИГ.11

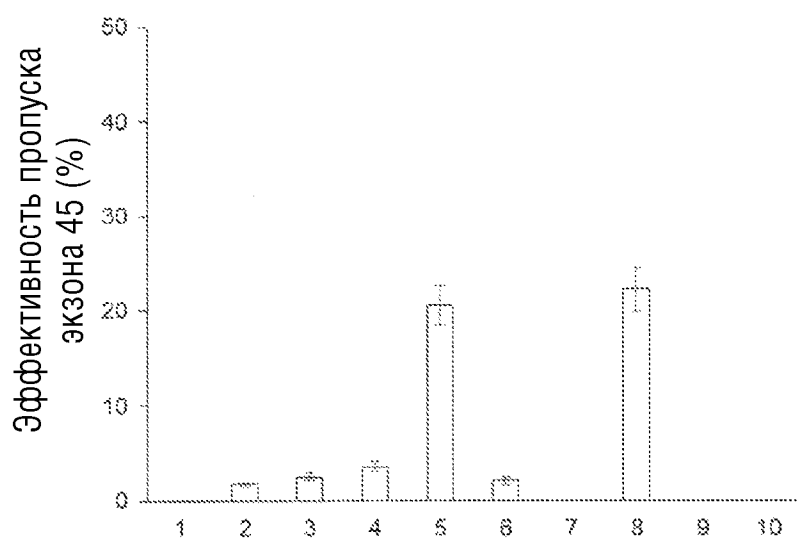


ФИГ.12



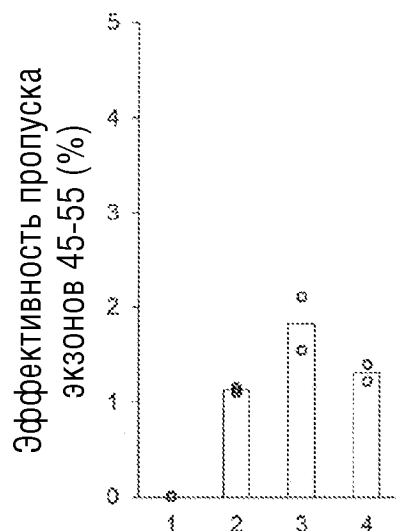
N=3,
среднее \pm SD

ФИГ.13



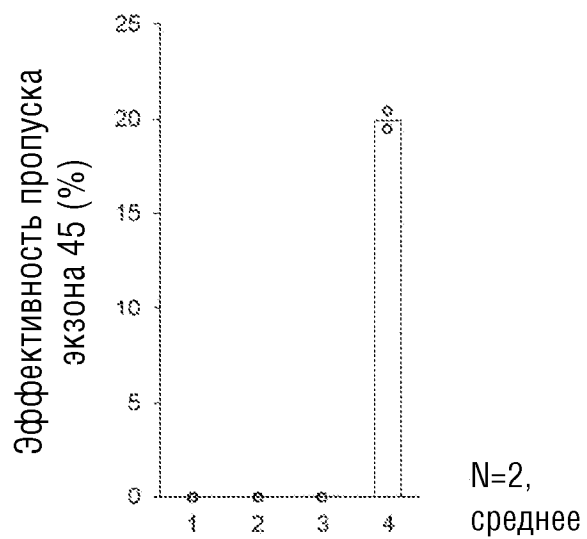
N=3,
среднее \pm SD

ФИГ.14

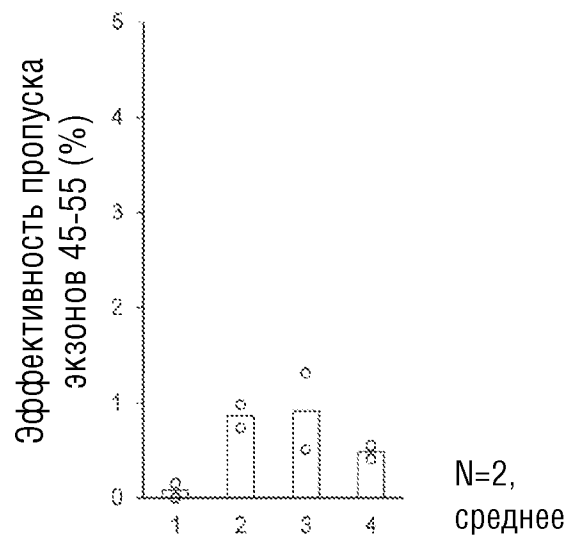


N=2,
среднее

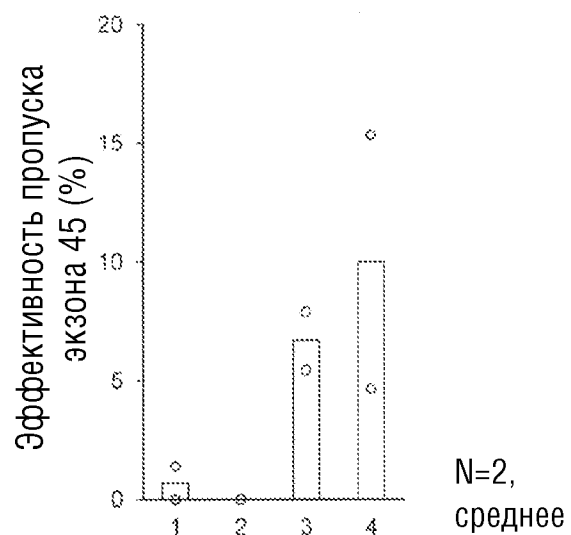
ФИГ.15



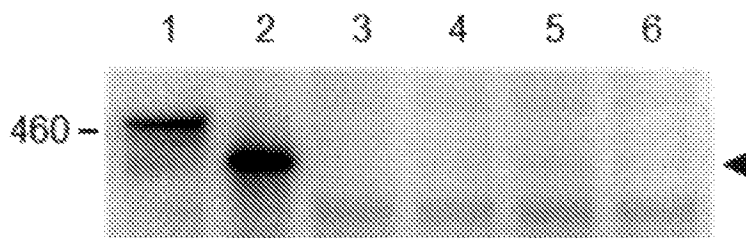
ФИГ.16



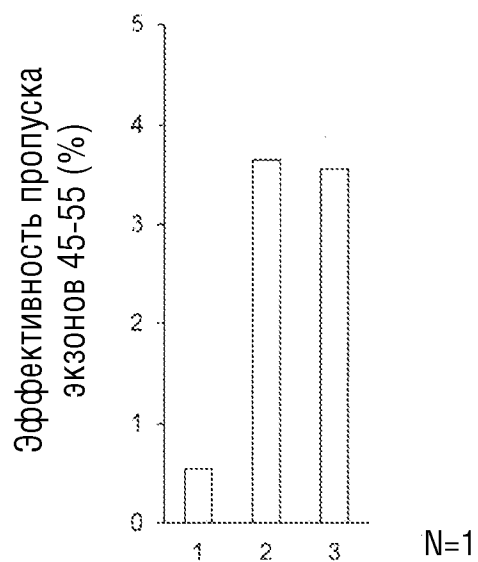
ФИГ.17



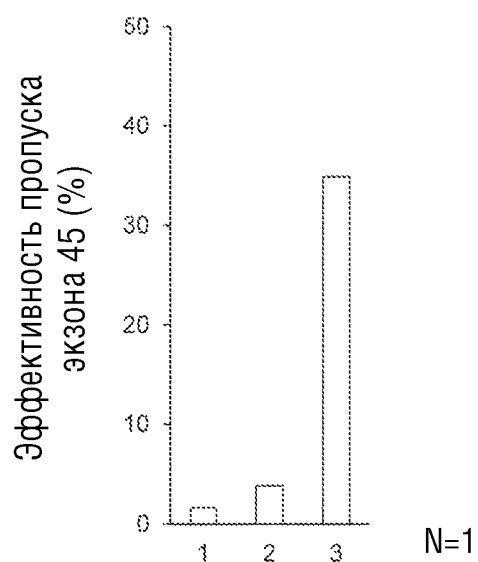
ФИГ.18



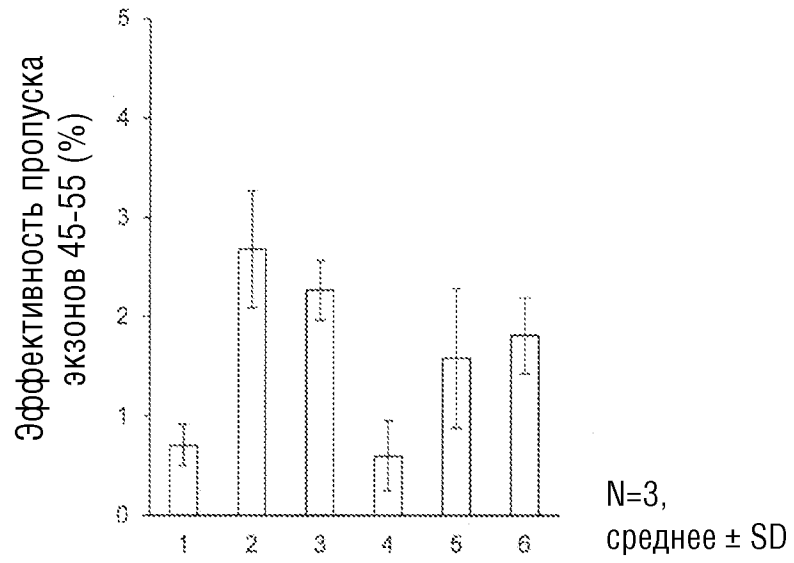
ФИГ.19



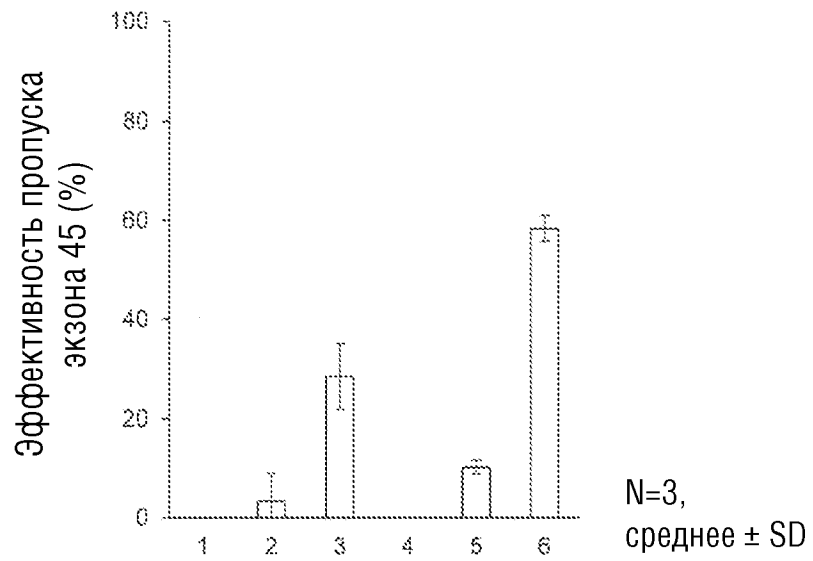
ФИГ.20



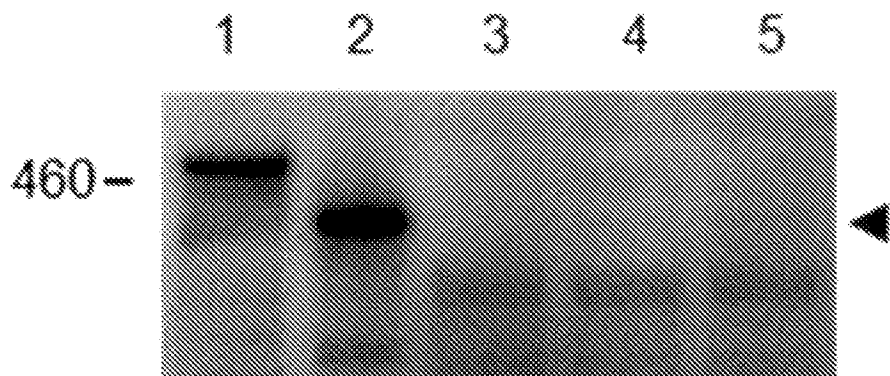
ФИГ.21



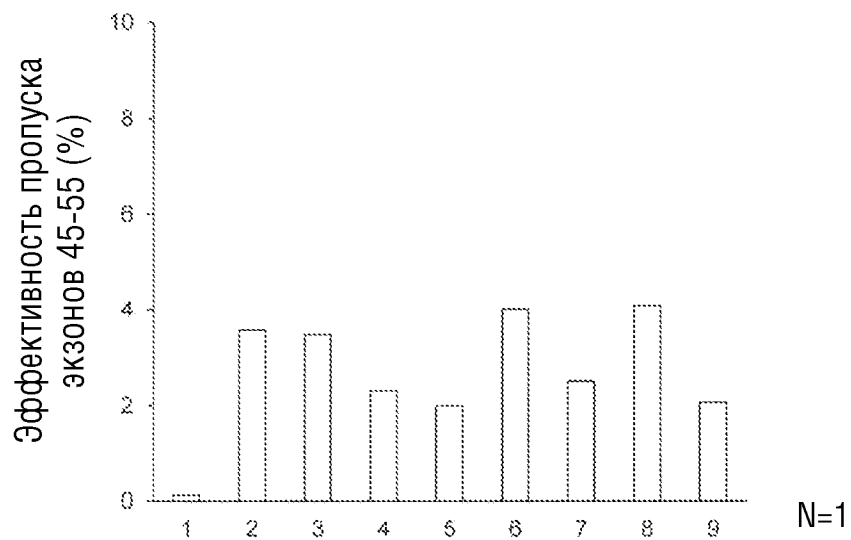
ФИГ.22



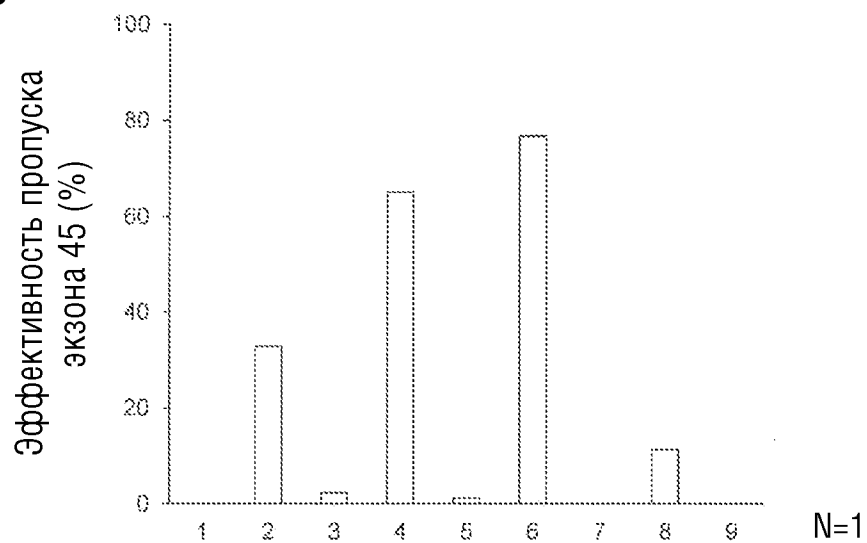
ФИГ.23



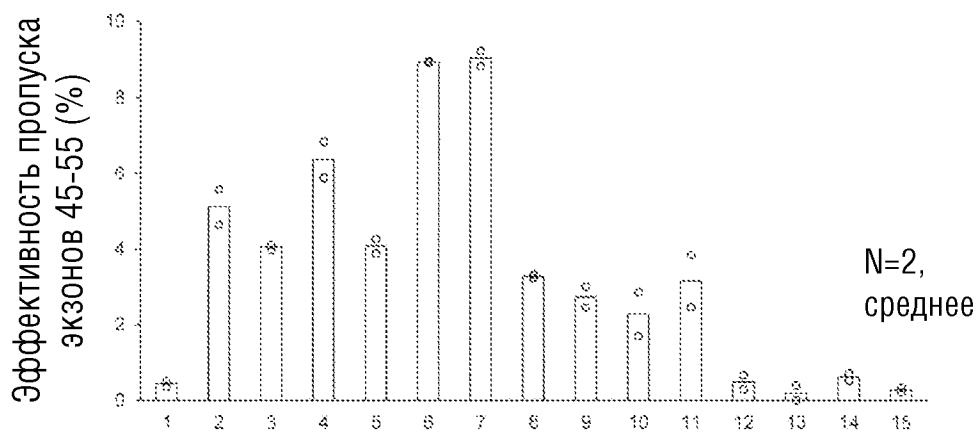
ФИГ.24



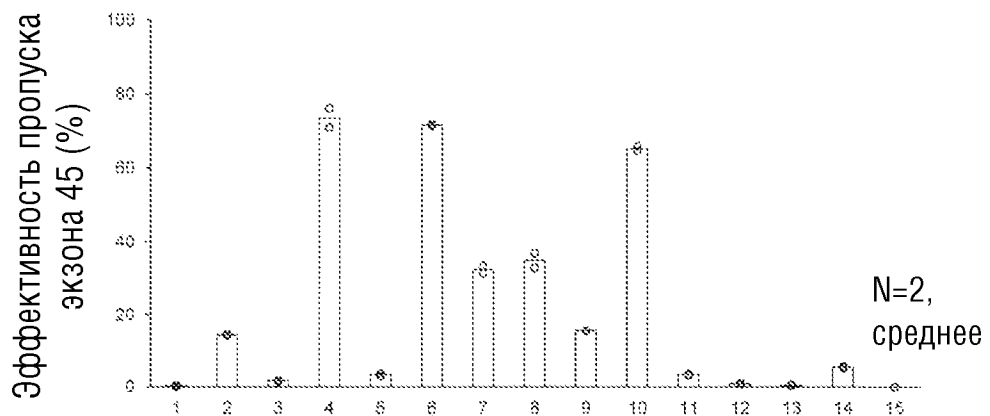
ФИГ.25



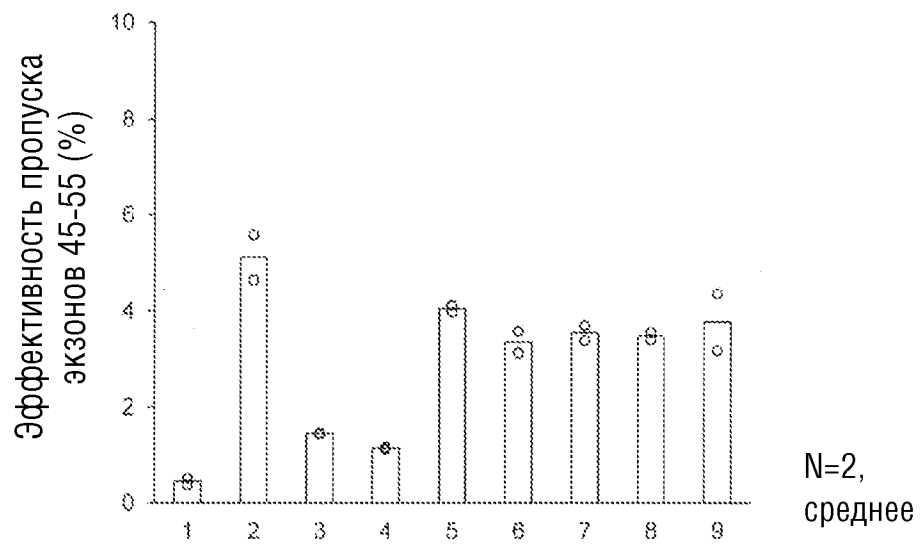
ФИГ.26



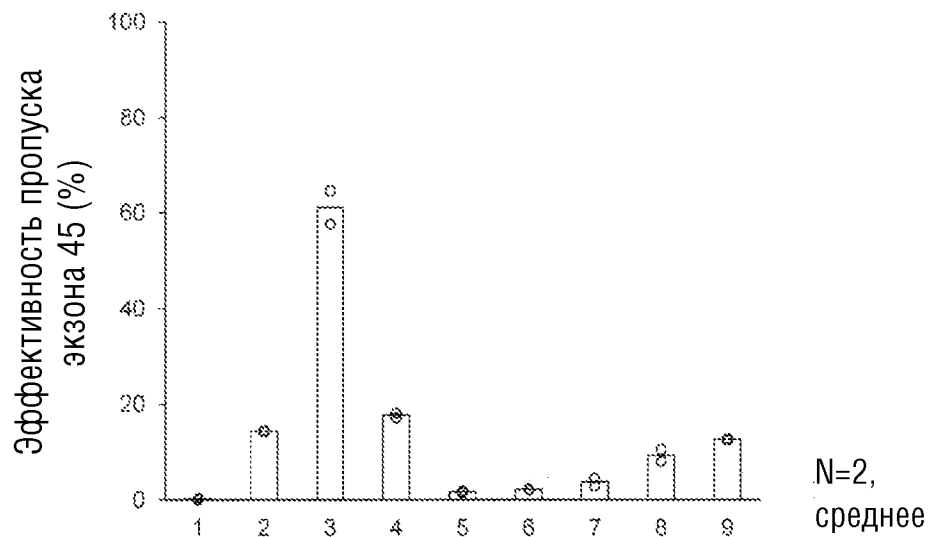
ФИГ.27



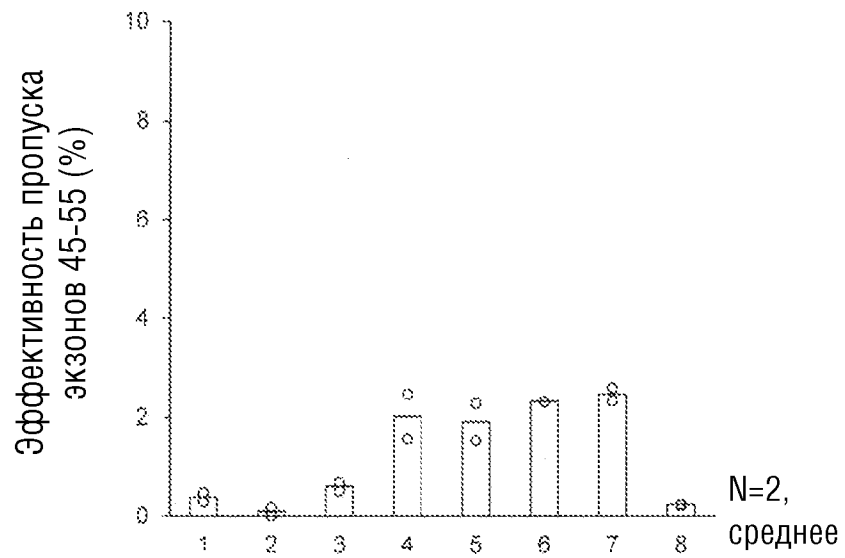
ФИГ.28



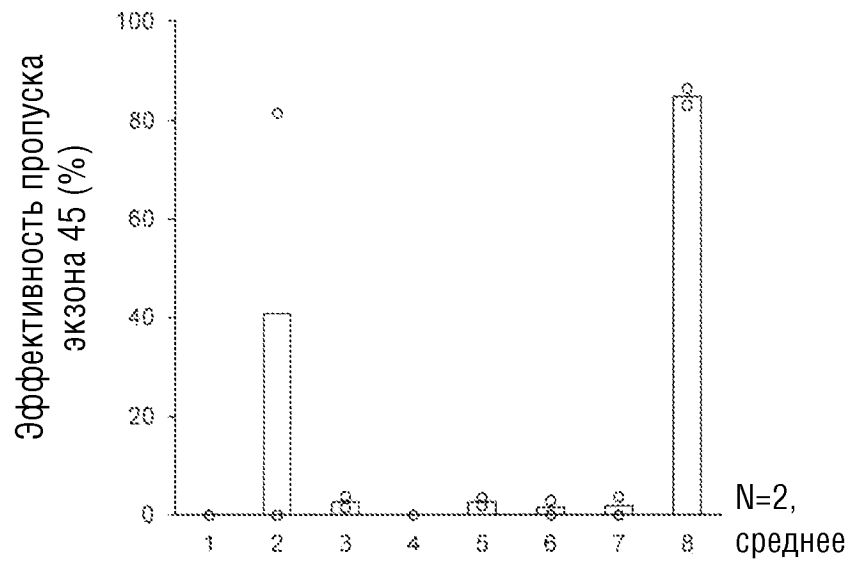
ФИГ.29



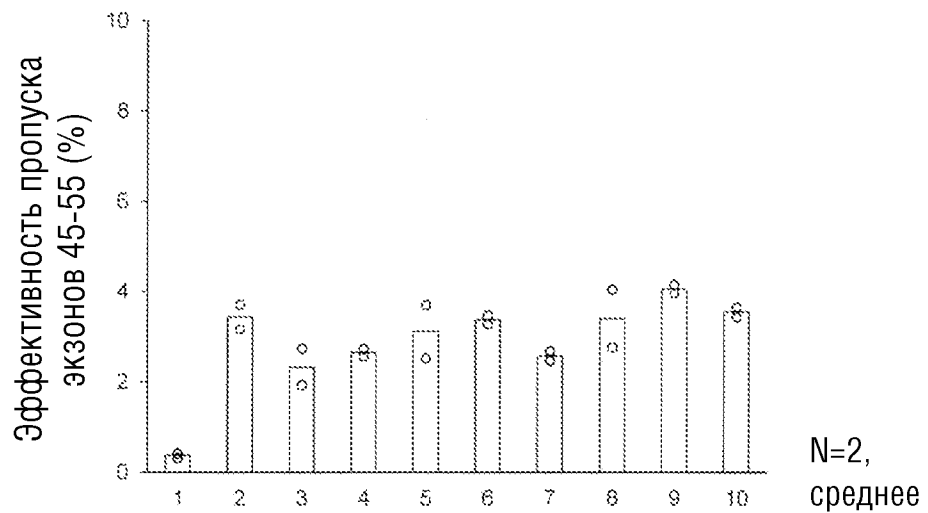
ФИГ.30



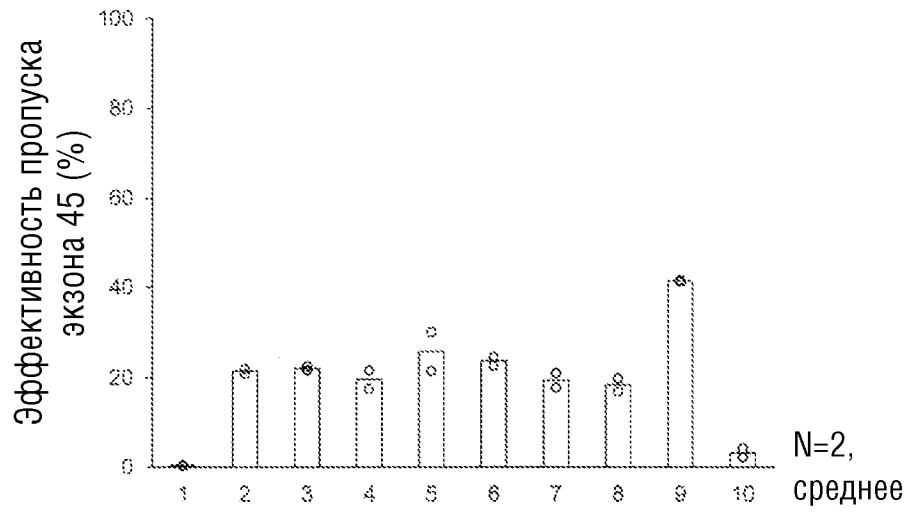
ФИГ.31



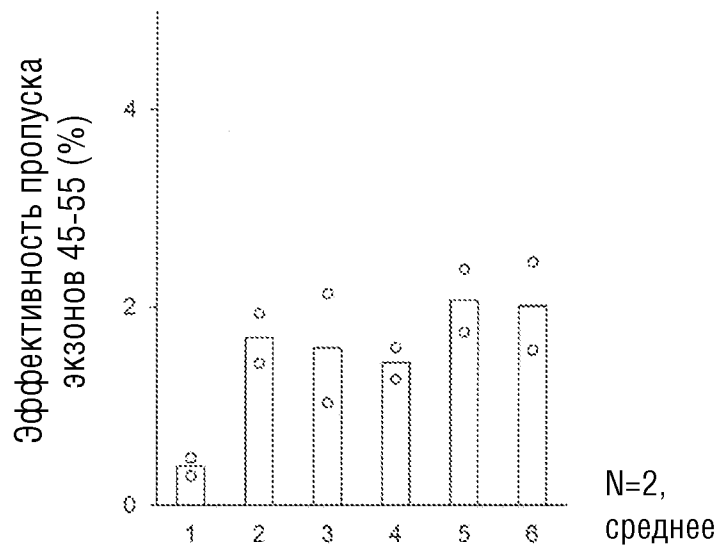
ФИГ.32



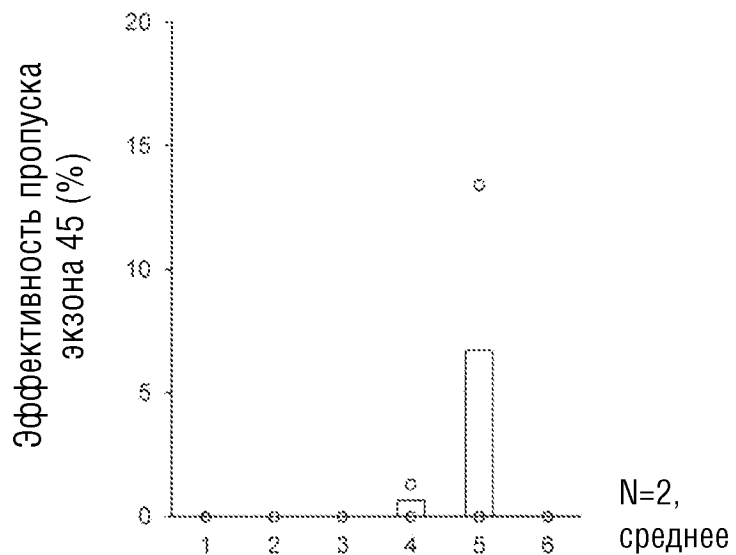
ФИГ.33



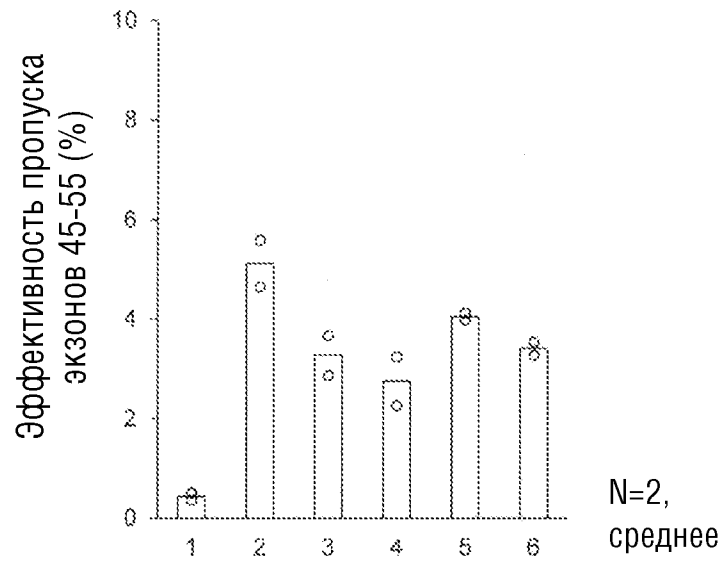
ФИГ.34



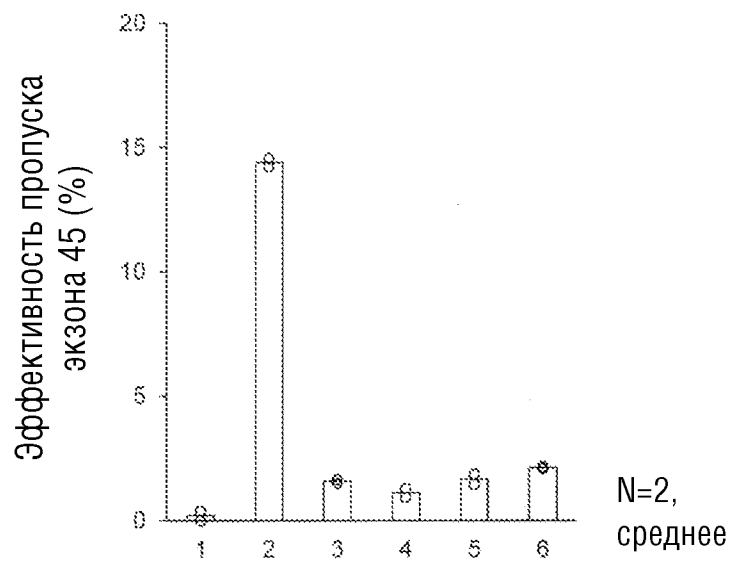
ФИГ.35



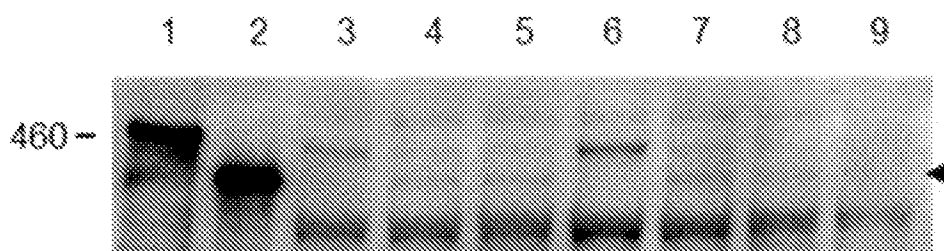
ФИГ.36



ФИГ.37



ФИГ.38



ФИГ.39

