

【發明說明書】

【中文發明名稱】III 型糖原貯積病治療劑

【英文發明名稱】THERAPEUTICS FOR GLYCOGEN STORAGE DISEASE

TYPE III

【技術領域】

【0001】 本發明係關於分子生物學及遺傳學領域，以及由可轉譯分子產生之生物藥劑及治療劑。更特定言之，本發明係關於能夠轉譯成活性多肽或蛋白質之供活體內使用及用作治療劑之分子的方法、結構及組合物。

【先前技術】

【0002】 III 型糖原貯積病(亦稱為 GSD III 或柯里氏病(Cori disease))為一種由缺乏稱為澱粉- α -1,6-葡萄糖苷酶、4- α -葡聚糖轉移酶(AGL)之糖原去分支酶而引起的罕見(發病率 1:100,000)先天性糖原代謝障礙。此體染色體隱性代謝病症之特徵在於可變肝臟、心肌及骨骼肌涉入。

【0003】 基於缺乏酶 AGL 之組織表現差異，存在四種亞型 GSD III。GSD IIIa 佔所有 GSD III 之約 85%，且存在肝臟及肌肉涉入，從而在肝臟與肌肉二者中引起酶缺乏。GSD IIIb 佔約 15%且一般僅存在肝臟涉入，從而僅在肝臟中引起酶缺乏。同時，GSD IIIc 與 GSD IIId 二者均極為罕見，其中咸信 GSD IIIc 為缺乏葡萄糖苷酶去分支活性之結果，且咸信 GSD IIId 為缺乏轉移酶去分支活性之結果。

【0004】 在嬰兒期及幼兒期，肝臟涉入體現為酮性低血糖症、肝腫大、高血脂症及肝臟轉胺酶升高。在青春期及成人期，肝臟疾病不太顯著。患有 GSD IIIa 者大多數通常在兒童期罹患肥厚型心肌病。其臨床顯著性介於大多數情況下之無症狀至嚴重心臟功能障礙、充血性心臟衰竭及少數情況下之猝死的範圍內。骨骼肌病體現為虛弱，在兒童期通常不明顯，但會緩慢進展，通常在成人中較為顯著。

【0005】 根據受影響之器官，GSD III 患者之血清中往往存在增強之丙胺酸轉胺酶(ALT)、天冬胺酸轉胺酶(AST)、鹼性磷酸酶(ALP)及/或肌酸磷酸激酶(CPK)活性。

【0006】 如以上所指出，GSD III 係由 AGL 缺乏所致。此缺乏一般可歸因於遺傳性 AGL 基因突變，由此引起罹患 GSD III 之個體的 AGL 酶活性的部分或全部廢除。已在若干種族群體中對 GSD III 患者之 AGL 蛋白進行分子分析，並且已描述超過 100 種不同的 AGL 突變。參見 Goldstein 等人, 2010, *Genet. Med.* 12: 424-430。亦參見 Sentner 等人, 2013, *JIMD Rep.* 7: 19-26。

【0007】 目前尚無有效的 GSD III 療法。已試圖利用頻繁高碳水化合物膳食，通常經由使用夜間胃滴注灌食或玉米澱粉補充來控制低血糖症。同時，已利用日間高蛋白膳食加隔夜腸輸注來治療肌病患者。已記載數名患者之暫時性症狀改良，但尚無長期資料顯示高蛋白膳食可預防或治療漸進性肌病。參見 Chen YT, Burchell A, Glycogen storage disease. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. New York: McGraw Hill, 1995: 935-65。漸進性肌病及/或心肌病為成人發病之主要病因，並且已報導諸多患者存在漸進性肝硬化及肝癌。因而，急需可解決此疾病之根本病因，亦即缺乏 AGL 酶活性的療法。

【0008】 迄今為止，尚未探索在胞質液中存在缺陷性酶(諸如 GSD III 中之 AGL)之疾病中進行酶置換，此大概係由於缺乏可遞送外源酶越過細胞膜進入細胞質中之有效特異性細胞攝取機制。

【0009】 本發明藉由提供能夠在細胞質中轉譯從而提供活性 AGL，由此可改善、預防或治療與 AGL 缺乏相關之疾病或病狀(諸如 GSD III)的分子、結構及組合物來解決以上提及之需要。

【發明內容】

【0010】 本發明提供了包含能夠轉譯且可用於提供一或多種活性多肽及蛋白質或其片段之新穎分子的組合物。本發明進一步提供了使用此等包含新穎分子之組合物來預防或治療各種病症之方法。更特定言之，本發明之實施例提供了包含可提供活性澱粉- α -1,6-葡萄糖苷酶、4- α -葡聚糖轉移酶(AGL)之可轉譯分子的組合物及使用該等組合物來治療 GSD III 之方法。

【0011】 本發明之可轉譯分子可對產生 AGL 多肽或蛋白具有功能細胞質活性。該等肽及蛋白質可對諸多治療型式具有活性。

【0012】 本發明之可轉譯分子可具有長半衰期，尤其在細胞之細胞質中。該等可轉譯分子可表現以提供對改善、預防或治療與 AGL 缺乏相關之疾病或病狀而言具有活性之產物。

【0013】 本發明提供了用於產生 AGL 多肽或蛋白之可轉譯分子的多種結構。在一些實施例中，與原生 mRNA 相比，該等可轉譯分子可具有增強之轉譯能力及/或延長之半衰期。

【0014】 本發明之可轉譯分子可用於藥物，以及用於產生及遞送活性多肽及蛋白質之方法及組合物。本發明之可轉譯分子可用於在活體外、離體或活體內提供多肽或蛋白質。

【0015】 本發明之實施例提供了多種用於表現人類澱粉- α -1,6-葡萄糖苷酶、4- α -葡聚糖轉移酶(AGL)或其具有 AGL 活性之片段的新穎聚核苷酸。該等聚核苷酸可包括天然核苷酸及經化學修飾之核苷酸。該等聚核苷酸可表現以提供人類 AGL 或其具有 AGL 活性之片段。

【0016】 在其他態樣中，本發明提供了多種用於表現人類澱粉- α -1,6-葡萄糖苷酶、4- α -葡聚糖轉移酶(AGL)或其具有 AGL 活性之片段的新穎可轉譯寡聚物，該等可轉譯寡聚物包含一或多個非鎖核酸(UNA)單體。可轉譯寡聚物可含有一或多個 UNA 單體，以及天然核苷酸及經化學修飾之核苷酸。包含一或多個 UNA 單

體之可轉譯寡聚物可表現以提供人類澱粉- α -1,6-葡萄糖苷酶、4- α -葡聚糖轉移酶 (AGL)或其具有 AGL 活性之片段。

【0017】 在某些態樣中，本發明之可轉譯分子可提供多肽或蛋白質或其片段之高效表現。該表現可為活體外、離體或活體內的。

【0018】 在一些實施例中，與編碼相同多肽或蛋白質之原生成熟 mRNA 相比，本發明之分子可具有增加之細胞質半衰期。相對於原生成熟 mRNA，本發明之分子及組合物可提供增加之功能細胞活性。

【0019】 在其他態樣中，與原生成熟 mRNA 相比，本發明之可轉譯分子作為提供肽或蛋白質產物之藥劑可提供增加之活性。本發明之可轉譯分子可降低有效治療所需之劑量水準。

【0020】 本發明之實施例包括以下。

【圖式簡單說明】

【0021】 圖 1 顯示使用本發明之可轉譯分子活體外表現人類澱粉- α -1,6-葡萄糖苷酶、4- α -葡聚糖轉移酶(AGL，NM_000028)之結果。圖 1 顯示相對於參考分子 534 加以標準化之 AML12 及 C2C12 細胞中之相對 AGL 表現。垂直軸體現相對於參考物之倍數增加，例如，10 為相對於參考物之 10 倍增加。該等分子(包括參考分子)包含菸草蝕刻病毒(TEV) 5' UTR 及爪蟾 β -球蛋白(XBG) 3' UTR。在轉錄期間對該等分子進行封端並且利用 N¹-甲基假尿苷來合成，使得 100%尿苷置換為 N¹-甲基假尿苷。將編碼 AGL 之可轉譯分子轉染於兩種細胞株(AML12、C2C12)中。在轉染後 6 小時溶解細胞並加以收集。藉由使用 AGL 特異性抗體(ab133720，兔)進行定量西方墨點法來偵測 AGL。

【0022】 圖 2 顯示使用本發明之可轉譯分子活體外表現人類澱粉- α -1,6-葡萄糖苷酶、4- α -葡聚糖轉移酶(AGL，NM_000028)之結果。圖 2 顯示相對於參考分子 534 加以標準化之 AML12 及 C2C12 細胞中之相對 AGL 表現。垂直軸體現相

對於參考物之倍數增加，例如，10 為相對於參考物之 10 倍增加。該等分子(包括參考分子)包含菸草蝕刻病毒(TEV) 5' UTR 及爪蟾 β -球蛋白(XBG) 3' UTR。在轉錄期間對該等分子進行封端並且利用 N¹-甲基假尿苷來合成，使得 100%尿苷置換為 N¹-甲基假尿苷。將編碼 AGL 之可轉譯分子轉染於兩種細胞株(AML12、C2C12)中。在轉染後 24 小時溶解細胞並加以收集。藉由使用 AGL 特異性抗體(ab133720，兔)進行定量西方墨點法來偵測 AGL。

【0023】 圖 3 顯示使用本發明之可轉譯分子活體內表現人類澱粉- α -1,6-葡萄糖苷酶、4- α -葡聚糖轉移酶(AGL，NM_000028)之結果。圖 3 顯示對於可轉譯分子 528 及 534 (參考物)，在時間點 24 小時及 48 小時野生型小鼠中之相對 AGL 表現。該等分子包含菸草蝕刻病毒(TEV) 5' UTR 及爪蟾 β -球蛋白(XBG) 3' UTR。在轉錄期間對該等分子進行封端並且利用 N¹-甲基假尿苷來合成，使得 100%尿苷置換為 N¹-甲基假尿苷。將編碼 AGL 之可轉譯分子各自製成脂質奈米粒子調配物，並且以 10 mg/kg 經靜脈內注射至野生型小鼠中。在 24 小時及 48 小時收集小鼠肝臟，且藉由使用 AGL 特異性抗體(ab133720，兔)進行定量西方墨點法來偵測 AGL。

【0024】 圖 4 顯示使用本發明之可轉譯分子活體內表現人類澱粉- α -1,6-葡萄糖苷酶、4- α -葡聚糖轉移酶(AGL，NM_000028)之結果。圖 4 顯示給與可轉譯分子 525、527、528、529 及 546 後野生型小鼠中相較於基線 PBS (100)之相對 AGL 肝臟表現。將所合成之編碼 AGL 之可轉譯分子 525、527、528、529 及 546 製成脂質奈米粒子調配物，且經由腹膜內注射至野生型小鼠。所注射之劑量為 10 mpk，且在 6 小鼠收集肝臟以供進一步分析。藉由使用 AGL 特異性抗體(ab133720，兔)進行定量西方墨點法來偵測 AGL。

【0025】 圖 5 顯示由三種可轉譯分子 546、1783 及 1784 表現人類 AGL 之結果。用經密碼子優化之 mRNA 轉染人類初級肝細胞，且在轉染後 6、24、48 及

72 小時藉由 In-Cell Western™來量測 AGL 蛋白表現。將 mRNA 序列之表現與未經處理之對照物(「unt」)相比較。

【0026】 圖 6 顯示在野生型 C57BL/6 小鼠中由用脂質奈米粒子調配之各種 mRNA 分子表現人類 AGL。藉由多反應監測分析來測定來自肝臟活組織檢驗樣品之均質物中由 mRNA 分子表現之外源人類 AGL 的蛋白質濃度(ng/mg)。該圖中示為 546.1、736.1、738.1、737.1、731.1 及 1783.1 之可轉譯分子分別與如實例 2 中所描述之 546、736、738、737、731 及 1783 相同。同時，可轉譯分子 546.7 與實例 2 中所描述之 546 具有相同的核鹼基序列，但係用 5-甲氧基尿苷而不是用於合成可轉譯分子 546 之 N¹-甲基假尿苷來替代尿苷而合成。

【0027】 圖 7 顯示經用脂質奈米粒子調配之各種 mRNA 分子處理之野生型 C57BL/6 小鼠中的內源小鼠 AGL 表現。藉由多反應監測分析來測定來自肝臟活組織檢驗樣品之均質物中所表現之內源小鼠 AGL 的蛋白質濃度(ng/mg)。該圖中示為 546.1、736.1、738.1、737.1、731.1 及 1783.1 之可轉譯分子分別與如實例 2 中所描述之 546、736、738、737、731 及 1783 相同。同時，可轉譯分子 546.7 與實例 2 中所描述之 546 具有相同的核鹼基序列，但係用 5-甲氧基尿苷而不是用於合成可轉譯分子 546 之 N¹-甲基假尿苷來替代尿苷而合成。

【0028】 圖 8 顯示來自經媒劑(「VEH」)處理之 AGL 敲除小鼠的肝臟的組織病理學。在經媒劑處理之肝細胞內觀測到顯著至嚴重肝細胞空泡形成及中度至顯著糖原積聚增加。

【0029】 圖 9 顯示來自經用 ATX2 脂質奈米粒子調配之可轉譯分子 546 處理之 AGL 敲除小鼠之肝臟的組織病理學。在經用 ATX2 脂質奈米粒子調配之可轉譯分子 546 處理之肝細胞內觀測到僅輕度至中度肝細胞空泡形成及僅輕度至中度糖原積聚增加。

【實施方式】

對相關申請案之交叉引用

【0030】 本申請案主張 2017 年 5 月 31 日申請之美國臨時申請案序號 62/513,350 之優先權，該案出於所有目的以引用之方式整體併入本文中。

以電子方式提交之正文檔案的描述

【0031】 與本文一起以電子方式提交之正文檔案的內容係以引用之方式整體併入本文中：序列表之電腦可讀形式複本（檔案名稱：ULPI_041_01WO_SeqList_ST25.txt，記錄日期：2018 年 5 月 30 日，檔案大小 226 kb）。

【0032】 本發明提供了多種新穎試劑及組合物供用於治療應用。本發明之分子及組合物可用於改善、預防或治療個體之GSD III及/或與澱粉- α -1,6-葡萄糖苷酶、4- α -葡聚糖轉移酶(AGL)之存在或功能降低相關之疾病。

【0033】 在一些實施例中，本發明涵蓋用於表現人類澱粉- α -1,6-葡萄糖苷酶、4- α -葡聚糖轉移酶之合成、經純化之可轉譯聚核苷酸分子。該等分子可含有天然及經化學修飾之核苷酸，且編碼人類澱粉- α -1,6-葡萄糖苷酶、4- α -葡聚糖轉移酶(AGL)或其具有AGL活性之片段。

【0034】 在某些實施例中，本發明包括合成、經純化之可轉譯寡聚物分子，該等可轉譯寡聚物分子包含一或多個用於表現人類澱粉- α -1,6-葡萄糖苷酶、4- α -葡聚糖轉移酶(AGL)或其具有AGL活性之片段的UNA單體。可轉譯寡聚物可含有一或多個UNA單體，以及天然及經化學修飾之核苷酸。包含一或多個UNA單體之可轉譯寡聚物可表現以提供人類澱粉- α -1,6-葡萄糖苷酶、4- α -葡聚糖轉移酶(AGL)或其具有AGL活性之片段。

【0035】 如本文中所使用，術語「可轉譯」可與術語「可表現」互換使用，並且係指聚核苷酸或其部分能夠由宿主細胞轉化成多肽。如此項技術中所理解，轉譯為細胞質中之核糖體產生多肽的過程。在轉譯中，信使RNA (mRNA)

被核糖體複合物中之tRNA解碼，從而產生特定胺基酸鏈或多肽。此外，術語「可轉譯」當在本說明書中用於提及寡聚物時意謂該寡聚物之至少一部分，例如寡聚物序列之編碼區(亦稱為編碼序列或CDS)能夠轉化成蛋白質或其片段。

【0036】 如本文中所使用，術語「單體」係指可與屬於相同或不同類型之另一分子連接以形成寡聚物的單一單位，例如單一核酸。在一些實施例中，單體可為非鎖核酸，亦即，UNA單體。

【0037】 同時，術語「寡聚物」可與「聚核苷酸」互換使用，並且係指包含至少兩個單體之分子且包括寡核苷酸，諸如DNA及RNA。在寡聚物含有RNA單體及/或非鎖核酸(UNA)單體之情況下，本發明之寡聚物可含有除編碼序列(CDS)以外之序列。此等額外序列可為非轉譯序列，亦即，未被宿主細胞轉化成蛋白質之序列。此等非轉譯序列可包括5'帽、5'非轉譯區(5' UTR)、3'非轉譯區(3' UTR)及尾區，例如polyA尾區。如本文中更詳細描述，此等非轉譯序列中之任一者均可含有一或多個UNA單體，此等UNA單體不能夠被宿主細胞之機構轉譯。在本發明之內容中，「可轉譯寡聚物」、「可轉譯分子」、「可轉譯聚核苷酸」或「可轉譯化合物」係指包含能夠轉化成蛋白質或其片段，例如人類AGL蛋白或其片段之區域，例如RNA之編碼區(例如人類AGL或其經密碼子優化型式之編碼序列)的序列。

【0038】 如本文中所使用，術語「經密碼子優化」意謂在不改變所編碼之蛋白質胺基酸序列的情況下藉由選擇不同的密碼子，增加蛋白質表現量而重新設計之天然編碼序列(或天然編碼序列之有目的性設計之變異體) (Gustafsson等人, *Codon bias and heterologous protein expression*. 2004, Trends Biotechnol 22: 346-53)。諸如高密碼子適應指數(CAI)、LowU方法、mRNA二級結構、順式調控序列、GC含量及許多其他類似變數之變數已顯示在一定程度上與蛋白質表現量相關(Villalobos等人, *Gene Designer: a synthetic biology tool for constructing*

artificial DNA segments. 2006, BMC Bioinformatics 7:285)。高CAI (密碼子適應指數)方法針對整個蛋白質編碼序列揀選最常用之同義密碼子。各胺基酸之最常用密碼子係由人類基因組之74218個蛋白質編碼基因推導而來。LowU方法僅靶向可用具有較少U部分之同義密碼子加以置換之含U密碼子。若存在數個置換選擇，則將選擇最常用之密碼子。LowU方法不改變序列中之其餘密碼子。可使用此方法連同所揭示之mRNA來設計欲合成之具有5-甲氧基尿苷之編碼序列。

【0039】 如熟習本發明之技術人員所瞭解，本發明之可轉譯分子可用於改善、預防或治療個體之與澱粉- α -1,6-葡萄糖苷酶、4- α -葡聚糖轉移酶(AGL)活性降低(例如，由濃度、存在及/或功能降低而引起)相關之任何疾病或病症。在一些實施例中，本發明之可轉譯分子可用於改善、預防或治療GSD IIIa、GSD IIIb、GSD IIIc及GSD IIId (在本文中集體地或個別地稱為「GSD III」或「III型糖原貯積病」)中之一或多種的方法中。本文中欲治療之疾病或病症(例如GSD IIIa、GSD IIIb、GSD IIIc或GSD IIId)可能與低血糖(低血糖症)、肝臟腫大(肝腫大)、血液中脂肪過量(高血脂症)、肝臟酶血液水準升高、慢性肝病(肝硬化)、肝臟衰竭、生長緩慢、身材矮小、良性腫瘤(腺瘤)、肥厚型心肌病、心臟功能障礙、充血性心臟衰竭、骨骼肌病及/或肌張力不良(張力減退)相關。在一些實施例中，本發明之可轉譯分子可用於改善、預防或治療任何或所有此等上述症狀。

【0040】 如熟習此項技術者所理解，此項技術中可能以許多替代名稱提及GSD III，包括但不限於AGL缺乏症、柯里病、柯里氏病、去分支酶缺乏症、福伯氏病(Forbes disease)、糖原去分支酶缺乏症、GSD3或極限糊精病(由於胞質液中存在極限糊精樣結構)。因此，在本說明書、實例、附圖及申請專利範圍中，GSD III可與此等替代名稱中之任一者互換使用。

【0041】 編碼功能AGL部分之本發明之可轉譯分子可遞送至有需要之患者(例如，GSD III患者)的肝臟，特定言之，至肝細胞，且可提高該患者之活性AGL

水準。可轉譯分子可用於預防、治療、改善或逆轉該患者之GSD III的任何症狀。

【0042】 在其他態樣中，本發明之可轉譯分子亦可用於降低GSD III患者對用於控制該疾病之特定飲食的依賴性。舉例而言，本發明之可轉譯分子可用於降低GSD III患者對頻繁高碳水化合物膳食及/或異常高蛋白質飲食之依賴性。

【0043】 本發明之實施例進一步涵蓋製造用於表現人類澱粉- α -1,6-葡萄糖苷酶、4- α -葡聚糖轉移酶(AGL)之可轉譯分子的方法。該等方法包括在天然及經化學修飾之核苷三磷酸的存在下在活體外轉錄AGL DNA模板以形成產物混合物，及對該產物混合物進行純化以分離該可轉譯分子。亦可藉由此項技術中已知的方法來製造可轉譯分子。

【0044】 本發明之分子可為含有RNA及/或UNA單體之可轉譯分子。此等可轉譯分子可具有長半衰期，尤其在細胞質中。長持續時間可轉譯分子可用於改善、預防或治療個體之與澱粉- α -1,6-葡萄糖苷酶、4- α -葡聚糖轉移酶(AGL)之活性降低(例如，由濃度、存在及/或功能降低而引起)相關的疾病或病症。

【0045】 本發明之可轉譯分子之性質根據其分子結構而出現，且總體上，基於彼等性質，分子之整體結構可提供顯著益處。本發明之實施例可提供具有可有利地提供增強之蛋白質濃度或增加之蛋白質活性的一或多種性質的可轉譯分子。本發明之分子及組合物可提供包含用於改善、預防或治療個體之與澱粉- α -1,6-葡萄糖苷酶、4- α -葡聚糖轉移酶(AGL)之活性降低(例如，由濃度、存在及/或功能降低而引起)相關之任何疾病或病症的治療劑的調配物。

【0046】 本發明提供多種可轉譯分子，令人驚訝地，該等可轉譯分子可轉譯以便在活體外、離體及活體內提供活性多肽或蛋白質。

【0047】 本發明之可轉譯分子可表現以提供一或多種活性多肽或蛋白質或其片段。

【0048】 該等可轉譯結構及組合物可具有增加之轉譯活性或細胞質半衰期。

在此等實施例中，相較於原生mRNA，該等可轉譯結構及組合物可在哺乳動物細胞之細胞質中提供增加之功能半衰期。

【0049】 如本文中所使用，術語「半衰期」為諸如核酸或蛋白質濃度或活性之量降至其在某一時段開始時所量測之值的一半所需的時間。

【0050】 本文中提供了本發明之可轉譯分子之結構的範圍，包括含有一或多個UNA單體之寡聚物。含有一或多個UNA單體之寡聚物可併入專用連接基團。連接基團可附接於可轉譯分子中之鏈中。各連接基團亦可附接於核鹼基。

【0051】 在一些態樣中，連接基團可為單體。單體可附接以形成鏈狀分子。在本發明之鏈狀分子中，連接基團單體可附接於該鏈中之任一點。

【0052】 在某些態樣中，連接基團單體可附接於本發明之鏈狀分子中，因此該等連接基團單體附接於該鏈之末端附近或該鏈中之任何位置。

【0053】 在其他態樣中，鏈狀分子之連接基團可各自附接於核鹼基。鏈狀分子中之核鹼基之存在可提供該鏈狀分子中之核鹼基序列。

【0054】 在某些實施例中，本發明提供具有併入連接基團單體與某些天然核苷酸或非天然核苷酸或經修飾核苷酸或經化學修飾核苷酸之新穎組合的鏈結構的可轉譯寡聚物分子。

【0055】 本發明之寡聚物分子可呈現核鹼基序列，且可經設計以便在活體外、離體或活體內表現多肽或蛋白質。所表現之多肽或蛋白質可具有呈各種形式之活性，包括對應於由天然、原生或野生型mRNA表現之蛋白質的活性，或者對應於負或顯性負蛋白質之活性。

【0056】 在一些態樣中，本發明可提供具有與細胞之原生核酸分子之至少一個片段一致之鹼基序列的活性可轉譯寡聚物分子。

【0057】 在一些實施例中，該細胞可為真核細胞、哺乳動物細胞或人類細胞。

【0058】 本發明提供了併入連接基團單體之可轉譯寡聚試劑的結構、方法及

組合物。本發明之寡聚分子可用作治療用調配物中之活性劑。

【0059】 本發明提供了由於其能夠在個體之細胞中表現為多肽或蛋白質而適用於提供治療效應的多種可轉譯分子。

【0060】 在某些實施例中，可轉譯分子可結構化為由單體構成之寡聚物。本發明之寡聚結構可含有一或多個連接基團單體以及某些核苷酸。

【0061】 在某些實施例中，可轉譯分子可含有核鹼基序列，且可經設計以表現任何同功異型體之肽或蛋白質，此在某種程度上係由於與原生聚核苷酸序列具有充分同源性。

【0062】 在一些實施例中，可轉譯分子可具有約200至約12,000個單體之長度或更長。在某些實施例中，可轉譯分子可具有1,000至9,000個單體之長度、3,000至7,000個單體之長度或4,000至6,000個單體之長度。在一例示性實施例中，該可轉譯分子具有4,500至5,500個單體之長度。在另一例示性實施例中，該可轉譯分子具有約5,000個單體之長度。

【0063】 在一些實施例中，可轉譯分子可含有1至約800個UNA單體。在某些實施例中，可轉譯分子可含有1至600個UNA單體或1至100個UNA單體或1至12個UNA單體。

【0064】 在一些實施例中，可轉譯分子可含有1至約800個鎖核酸(LNA)單體。在某些實施例中，可轉譯分子可含有1至600個LNA單體或1至100個LNA單體或1至12個LNA單體。

【0065】 本發明之可轉譯分子可包含5'帽、單體5'非轉譯區、單體編碼區、單體3'非轉譯區及單體尾區。

【0066】 本發明之可轉譯分子可包含有含一或多個UNA單體之單體3'非轉譯區。

【0067】 本發明之可轉譯分子可包含有含一或多個UNA單體之單體尾區。

【0068】 本發明之可轉譯分子可包含具有可操作以便在細胞中進行轉譯或具有mRNA之區域之功能性的序列或結構的區域，包括例如5'帽、5'非轉譯區、編碼區、3'非轉譯區及polyA尾。

【0069】 本發明進一步設想用於遞送包含一或多個可轉譯分子之一或多種載體至細胞的方法。在其他實施例中，本發明亦設想遞送一或多個可轉譯分子至細胞。

【0070】 在一些實施例中，可離體將一或多個可轉譯分子活體外、離體或活體內遞送至細胞。如此項技術中已知的病毒及非病毒轉移方法可用於在哺乳動物細胞中引入可轉譯分子。可轉譯分子可與醫藥學上可接受之媒劑一起或例如與奈米粒子或脂質體一起遞送。

【0071】 在一些實施例中，與利用原生組合物相比，本發明之可轉譯結構及組合物可降低在培養物中進行細胞命運操縱所需之轉染次數及頻率。

【0072】 在其他態樣中，與利用原生mRNA相比，本發明提供增強之作為活性劑之可轉譯分子之活性。

【0073】 在一些態樣中，本發明可提供與原生核酸、多肽或蛋白質所誘導之細胞先天免疫反應相比可降低細胞先天免疫反應之可轉譯分子。

【0074】 本發明可提供與原生分子相比對去腺苷化無感受性之合成可轉譯分子。

【0075】 在某些實施例中，本發明可提供與原生分子相比具有增加之比活性及更久功能半衰期之合成可轉譯分子。本發明之合成可轉譯分子可提供增加之異位蛋白質表現量。當使用載體表現可轉譯分子時，細胞遞送可處於增高之水準，且細胞毒性先天免疫反應可受到約束，因此可達成較高水準之異位蛋白質表現。本發明之可轉譯分子與原生mRNA相比可具有增加之比活性及更久功能半衰期。

【0076】 在某些態樣中，相對於原生mRNA，可轉譯分子可具有眾多突變。

【0077】 在其他實施例中，本發明可提供具有附接於3'端及/或5'端之可裂解遞送及靶向部分的可轉譯分子。

【0078】 一般而言，藉由轉染遞送之合成可轉譯分子之比活性可視為每單位時間內表現之蛋白質分子數目/遞送之轉錄物。

【0079】 如本文中所使用，轉譯效率係指由可轉譯分子之活體外或活體內轉譯產生之蛋白質或多肽的量度。

【0080】 本發明提供多種可轉譯寡聚物分子，該等可轉譯寡聚物分子可含有一或多個UNA單體及眾多核酸單體，其中該可轉譯分子可表現以提供多肽或蛋白質。

【0081】 在一些實施例中，本發明包括多種可轉譯寡聚物分子，該等可轉譯寡聚物分子可含有處於一或多個非轉譯區中之一或多個UNA單體及眾多核酸單體，其中該可轉譯分子可表現以提供多肽或蛋白質。

【0082】 在一些實施例中，本發明包括多種可轉譯分子，該等可轉譯分子可含有處於尾區中之一或多個UNA單體及眾多核酸單體，其中該可轉譯分子可表現以提供多肽或蛋白質。

【0083】 在一些實施例中，可轉譯分子可含有經修飾之5'帽。

【0084】 在其他實施例中，可轉譯分子可含有單體轉譯增強5'非轉譯區。

【0085】 在其他實施例中，可轉譯分子可含有單體轉譯增強3'非轉譯區。

【0086】 在其他實施例中，可轉譯分子可含有處於單體3'非轉譯區中之一或多個UNA單體。

【0087】 在其他實施例中，可轉譯分子可含有處於單體尾區中之一或多個UNA單體。

【0088】 在其他實施例中，可轉譯分子可含有處於polyA尾中之一或多個UNA

單體。

【0089】 在一些實施例中，可轉譯分子可含有處於單體3'非轉譯區中或處於單體尾區中，例如處於polyA尾中之一或多個LNA單體。

【0090】 在另一態樣中，本發明之可轉譯分子可展現與編碼相同轉譯產物之原生mRNA相比增加至少2倍、3倍、5倍或10倍之活體內轉譯效率。

【0091】 在另一態樣中，可轉譯分子可產生與編碼相同多肽或蛋白質之原生mRNA相比增加至少2倍、3倍、5倍或10倍之活體內多肽或蛋白質水準。

【0092】 在某些實施例中，可轉譯分子與編碼相同多肽或蛋白質之原生mRNA相比可在活體內提供增加水準之多肽或蛋白質。舉例而言，多肽或蛋白質之水準可增加10%或20%或30%或40%或50%或更多。

【0093】 在其他實施例中，本發明提供藉由向該個體投與含有本發明之可轉譯分子的組合物來治療個體之疾病或病狀的方法。

【0094】 本發明之可轉譯分子可用於改善、預防或治療個體之疾病或病症，例如與澱粉- α -1,6-葡萄糖苷酶、4- α -葡聚糖轉移酶(AGL)之活性降低(例如，由濃度、存在及/或功能降低而引起)相關之疾病或病症。在此等實施例中，可投與包含本發明之可轉譯分子的組合物以調控、調節或增加個體中之AGL酶的濃度或有效性。在一些態樣中，該酶可為患者具有異常量(例如，具有可部分或完全廢除AGL活性之AGL突變型式的患者)之未經修飾之天然酶。在一些態樣中，該酶可為可用於治療攜帶AGL突變型式之患者的未經修飾之天然AGL酶。在例示性實施例中，本發明之可轉譯分子可用於改善、預防或治療GSD III。

【0095】 在一些實施例中，可將可轉譯分子遞送至細胞或個體，並且進行轉譯以增加細胞或個體中之AGL水準。

【0096】 如本文中所使用，術語「個體」係指人類或任何非人類動物(例如，小鼠、大鼠、兔、狗、貓、牛、豬、綿羊、馬或靈長類動物)。人類包括出生前

及出生後形式。在許多實施例中，個體為人類。個體可為患者，患者係指接受醫療提供者診斷或治療疾病之患者。術語「個體」在本文中可與「個人」或「患者」互換使用。個體可能罹患或易患疾病或病症，但可能或可能未顯示該疾病或病症之症狀。

【0097】 在一例示性實施例中，本發明之個體為具有降低活性(例如，由濃度、存在及/或功能降低而引起)之澱粉- α -1,6-葡萄糖苷酶、4- α -葡聚糖轉移酶(AGL)的個體。在另一例示性實施例中，該個體為人類。

【0098】 在一些實施例中，投與包含本發明之可轉譯分子的組合物可引起所治療個體之肝臟AGL蛋白水準增加。在一些實施例中，投與包含本發明之可轉譯分子的組合物引起肝臟AGL蛋白水準相對於個體在治療前之基線AGL蛋白水準增加約5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或95%。在一例示性實施例中，投與包含本發明之可轉譯分子的組合物引起肝臟AGL水準相對於個體在治療前之基線肝臟AGL水準有所增加。在一些實施例中，肝臟AGL水準增加可為至少約5%、10%、20%、30%、40%、50%、100%、200%或更多。

【0099】 在一些實施例中，在肝臟、血清、血漿、腎臟、心臟、肌肉、腦、腦脊髓液或淋巴結中可偵測到由本發明之可轉譯分子表現之AGL蛋白。在例示性實施例中，AGL蛋白表現於所治療個體之肝臟細胞，例如肝細胞中。

【0100】 在一些實施例中，投與包含本發明之可轉譯分子的組合物在所治療個體之肝臟中引起等於或高於約10 ng/mg、約20 ng/mg、約50 ng/mg、約100 ng/mg、約150 ng/mg、約200 ng/mg、約250 ng/mg、約300 ng/mg、約350 ng/mg、約400 ng/mg、約450 ng/mg、約500 ng/mg、約600 ng/mg、約700 ng/mg、約800 ng/mg、約900 ng/mg、約1000 ng/mg、約1200 ng/mg或約1500 ng/mg總蛋白質之天然非突變人類AGL (亦即，正常或野生型AGL，與異常或突變AGL相反)蛋白

表現量。

【0101】 如本文中所使用，術語「約」或「大約」在應用於一或多個目標值時係指與所陳述之參考值類似的值。在某些實施例中，除非另外闡述或除非根據上下文顯而易見，否則術語「大約」或「約」係指在所陳述之參考值的任一方向(更大或更小)上處於10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%或更小範圍內的值範圍(除非此種數值將超過可能值之100%)。

【0102】 在一些實施例中，在投與包含本發明之可轉譯分子的組合物之後6、12、18、24、30、36、48、60及/或72小時可偵測到天然非突變人類AGL蛋白之表現。在一些實施例中，在投與包含本發明之可轉譯分子的組合物之後1天、2天、3天、4天、5天、6天及/或7天可偵測到天然非突變人類AGL蛋白之表現。在一些實施例中，在投與之後1週、2週、3週及/或4週可偵測到天然非突變人類AGL蛋白之表現。在一些實施例中，在投與包含本發明之可轉譯分子的組合物之後可偵測到天然非突變人類AGL蛋白之表現。在一些實施例中，在投與包含本發明之可轉譯分子的組合物之後，在肝臟，例如肝細胞中可偵測到天然非突變人類AGL蛋白之表現。

用於製造可轉譯分子之變異模板

【0103】 在本文中所描述之各種實施例中，可轉譯寡聚物可包含編碼AGL之mRNA，其中該編碼AGL之mRNA經密碼子優化。在一些實施例中，該AGL為人類AGL(亦即，hAGL)。在一些實施例中，該人類AGL包含SEQ ID NO: 2之胺基酸序列。在一些實施例中，該人類AGL由SEQ ID NO: 2之胺基酸序列組成。

【0104】 在一些實施例中，可利用變異DNA模板來製造能夠編碼AGL之可轉譯分子。本發明之變異DNA模板可在製造可轉譯分子之方法及可轉譯分子之效率方面展現優勢。可利用模板變異來增強經修飾之核苷酸或單體併入本發明之可轉譯分子中。在某些態樣中，可利用模板變異來增強可轉譯分子之結構特徵。

增強可轉譯分子之結構特徵可提供出乎意料有利之性質，包括提供多肽或蛋白質產物之轉譯效率。

【0105】 在本發明之一些態樣中，模板變異可包括降低模板鏈中某些核苷酸之出現率或出現頻率。降低某一核苷酸之出現率可改變本發明之結構及方法從而提供非原生形式，此舉令人驚訝地達成了改良編碼AGL之可轉譯RNA產物的性質。

【0106】 本發明之態樣可能需要變異DNA模板用於製造可轉譯分子之方法中。DNA分子可具有可經轉錄以提供編碼AGL之靶可轉譯分子的非編碼模板核苷酸鏈。

【0107】 靶可轉譯分子可為任何RNA，無論是原生的或是經修飾的、是合成的或是來源於天然來源。

【0108】 在一些實施例中，可使用模板鏈之開放閱讀框轉化至替代形式同時保留密碼子分配的變異DNA模板。

【0109】 在某些實施例中，可使用基於替代密碼子優化及/或序列簡併而使用替代核苷酸之DNA模板。

【0110】 在其他實施例中，DNA模板可允許某些核苷酸經替代核苷酸置換，同時保留密碼子分配。

【0111】 有利的是，本發明之實施例在用於產生編碼AGL之可轉譯分子的過程中所使用之本發明之DNA模板中利用了替代密碼子。本發明之DNA模板中可達成之變異在規模上遠大於可能在眾多過程中需要較佳密碼子之細胞及生物體。在本發明中，可使用DNA模板中之眾多替代密碼子及位置來轉錄可轉譯分子。

【0112】 在本發明之其他態樣中，模板變異可包括模板鏈中某些核苷酸之出現率或出現頻率減少。舉例而言，模板中核苷酸之出現率可降至佔該模板中核

苷酸之25%以下的水準。在其他實例中，模板中核苷酸之出現率可降至佔該模板中核苷酸之20%以下的水準。在一些實例中，模板中核苷酸之出現率可降至佔該模板中核苷酸之16%以下的水準。在某些實例中，模板中核苷酸之出現率可降至佔該模板中核苷酸之12%以下的水準。

人類AGL

【0113】 人類AGL基因編碼具有1532個胺基酸之蛋白質，該蛋白質之分子質量為約174.8 kDa。AGL為多功能酶，其在糖原降解中充當1,4- α -D-葡聚糖:1,4- α -D-葡聚糖-4- α -D-糖基轉移酶及澱粉-1,6-葡萄糖苷酶。如以上所指出，正常AGL活性之遺傳性缺乏導致糖原貯積病III。

【0114】 一致人類AGL編碼序列具有SEQ ID NO: 1中所示之4,599個核鹼基之RNA序列。

【0115】 一致人類AGL編碼序列(見於NCBI登錄號NP_000019.2)轉譯成SEQ ID NO: 2。

【0116】 在一些實施例中，可產生可轉譯分子並且用於表現人類澱粉- α -1,6-葡萄糖苷酶、4- α -葡聚糖轉移酶(hAGL)，與hAGL之原生mRNA相比，有利地增加了轉譯效率。表現hAGL之可轉譯分子可展現適用於改善、預防或治療疾病之方法中的活性。在一些實施例中，可轉譯分子可包含一或多個UNA單體。

【0117】 在一些實施例中，可轉譯分子可包括5'帽、5' UTR、轉譯起始序列(例如Kozak序列)、人類AGL CDS、3' UTR及/或尾區。在一例示性實施例中，可轉譯分子可包括5'帽(m7GpppGm)、菸草蝕刻病毒(TEV)之5' UTR、Kozak序列、人類AGL CDS、爪蟾 β -球蛋白之3' UTR及尾區。在其他例示性實施例中，人類AGL CDS可包含以下更詳細描述之SEQ ID NO: 7-32或SEQ ID NO: 41-45之經密碼子優化之序列。在本文中所描述之此等及其他實施例中之任一者中，可轉譯分子可包含一或多個UNA單體。在本文中所描述之此等及其他實施例中之任一者

中，可轉譯分子可包含一或多個LNA單體。

【0118】 該分子之轉譯效率與AGL之原生mRNA相比可能有所增加。特定言之，在48小時之後，該分子之轉譯效率與AGL之原生mRNA相比可能超過兩倍。

【0119】 在一些實施例中，適用於本發明之mRNA序列包含編碼人類AGL蛋白之mRNA序列。天然存在之人類AGL蛋白之序列示於SEQ ID NO: 2中。

【0120】 在一些實施例中，適合之mRNA序列可為編碼人類AGL之同系物或變異體的mRNA序列。如本文中所使用，人類AGL蛋白之同系物或變異體可為與野生型或天然存在之人類AGL蛋白相比含有一或多個胺基酸取代、缺失及/或插入而保留實質性AGL蛋白活性的經修飾之人類AGL蛋白。在一些實施例中，適用於本發明之mRNA編碼實質上與人類AGL蛋白一致之蛋白質。在一些實施例中，適用於本發明之mRNA編碼與SEQ ID NO: 2具有至少80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高一致性之胺基酸序列。在一些實施例中，適用於本發明之mRNA編碼人類AGL蛋白之片段或部分。

【0121】 在一些實施例中，適用於本發明之mRNA編碼人類AGL蛋白之片段或部分，其中該蛋白質之該片段或部分仍維持與野生型蛋白質類似之AGL活性。

【0122】 在一些實施例中，適用於本發明之mRNA包含與SEQ ID NO: 7-32或SEQ ID NO: 41-45具有至少80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高一致性之序列。

【0123】 在一些實施例中，本發明之可轉譯寡聚分子包含與SEQ ID NO: 7-32或SEQ ID NO: 41-45具有至少80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高一致性之編碼序列。在一些實施例中，包含與SEQ ID NO: 7-32或SEQ ID NO: 41-45具有至少80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高一致性之編碼序列的可轉譯寡聚分

子進一步包含選自5'帽、5' UTR、轉譯起始序列、3' UTR及尾區之一或多個序列。

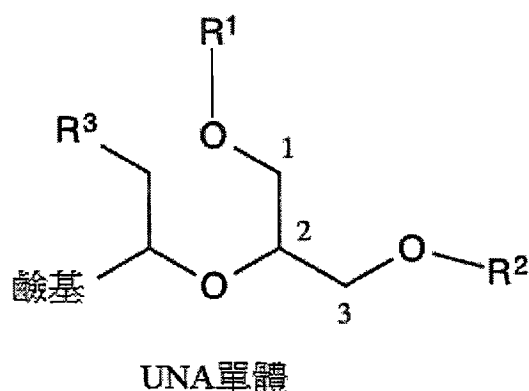
【0124】 在一些實施例中，本發明之可轉譯寡聚分子包含與野生型人類AGL編碼序列在SEQ ID NO: 1之全長人類AGL編碼序列上具有低於80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性之編碼序列，並且表現功能人類AGL蛋白。在一例示性實施例中，本發明之可轉譯寡聚分子包含與野生型人類AGL編碼序列在SEQ ID NO: 1之全長人類AGL編碼序列上具有低於80%一致性之編碼序列，並且表現功能人類AGL蛋白。在另一例示性實施例中，本發明之可轉譯寡聚分子包含與野生型人類AGL編碼序列在SEQ ID NO: 1之全長人類AGL編碼序列上具有低於80%一致性之編碼序列，並且表現功能人類AGL蛋白，其中該編碼序列與選自SEQ ID NO: 7-32或SEQ ID NO: 41-45之序列具有至少80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高一致性。在另一例示性實施例中，本發明之可轉譯寡聚分子包含與野生型人類AGL編碼序列在SEQ ID NO: 1之全長人類AGL編碼序列上具有低於80%一致性之編碼序列，並且表現功能人類AGL蛋白，其中該編碼序列與選自SEQ ID NO: 7-32或SEQ ID NO: 41-45之序列具有至少95%一致性。在另一例示性實施例中，本發明之可轉譯寡聚分子包含與野生型人類AGL編碼序列在SEQ ID NO: 1之全長人類AGL編碼序列上具有低於80%一致性之編碼序列，並且表現功能人類AGL蛋白，其中該編碼序列與選自SEQ ID NO: 19、SEQ ID NO: 31或SEQ ID NO: 45之序列具有至少95%一致性。因此，在一些實施例中，本申請案提供一種聚核苷酸，其包含與野生型人類AGL編碼序列在SEQ ID NO: 1之全長人類AGL編碼序列上具有低於80%一致性之核鹼基序列或由其組成，且其中該人類AGL編碼序列與選自SEQ ID NO: 7-32或SEQ ID NO: 41-45之序列具有至少80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高一致性。在一例示性實施例中，本申請案提供一種聚核苷酸，其包含與野

生型人類AGL編碼序列在SEQ ID NO: 1之全長人類AGL編碼序列上具有低於80%一致性之核鹼基序列或由其組成，且其中該人類AGL編碼序列與選自SEQ ID NO: 19、SEQ ID NO: 31或SEQ ID NO: 45之序列具有至少95%一致性。在一特定實施例中，本申請案提供一種聚核苷酸，其包含與野生型人類AGL編碼序列在SEQ ID NO: 1之全長人類AGL編碼序列上具有低於80%一致性之核鹼基序列，且其中該人類AGL編碼序列與SEQ ID NO: 19具有至少95%一致性。在另一特定實施例中，本申請案提供一種聚核苷酸，其包含與野生型人類AGL編碼序列在SEQ ID NO: 1之全長人類AGL編碼序列上具有低於80%一致性之核鹼基序列，且其中該人類AGL編碼序列與SEQ ID NO: 31具有至少95%一致性。在另一特定實施例中，本申請案提供一種聚核苷酸，其包含與野生型人類AGL編碼序列在SEQ ID NO: 1之全長人類AGL編碼序列上具有低於80%一致性之核鹼基序列，且其中該人類AGL編碼序列與SEQ ID NO: 45具有至少95%一致性。

【0125】 在一些實施例中，本發明之可轉譯寡聚分子編碼融合蛋白質，該融合蛋白質包含與另一序列融合(例如，N或C末端融合)之全長、片段或部分AGL蛋白。在一些實施例中，該N或C末端序列為信號序列或細胞靶向序列。

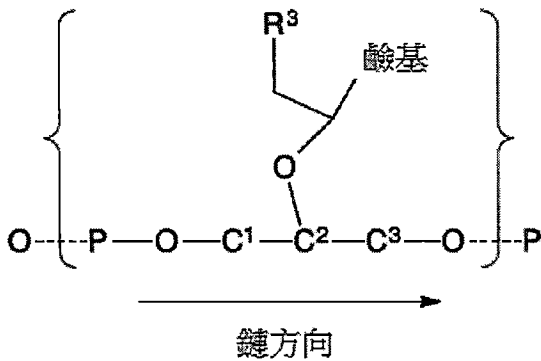
UNA單體及寡聚物

【0126】 在一些實施例中，連接子基團單體可為非鎖核酸單體(UNA單體)，其為基於如以下所示之丙烷-1,2,3-三基-參氧基結構的小有機分子：



其中 R^1 及 R^2 為H，且 R^1 及 R^2 可為磷酸二酯鍵聯，鹼基可為核鹼基，且 R^3 為以下所描述之官能基。

【0127】 在另一視圖中，該UNA單體主要原子可用IUPAC記法繪出如下：



其中寡聚物鏈之前進方向為自該丙烷殘基之1端至3端。

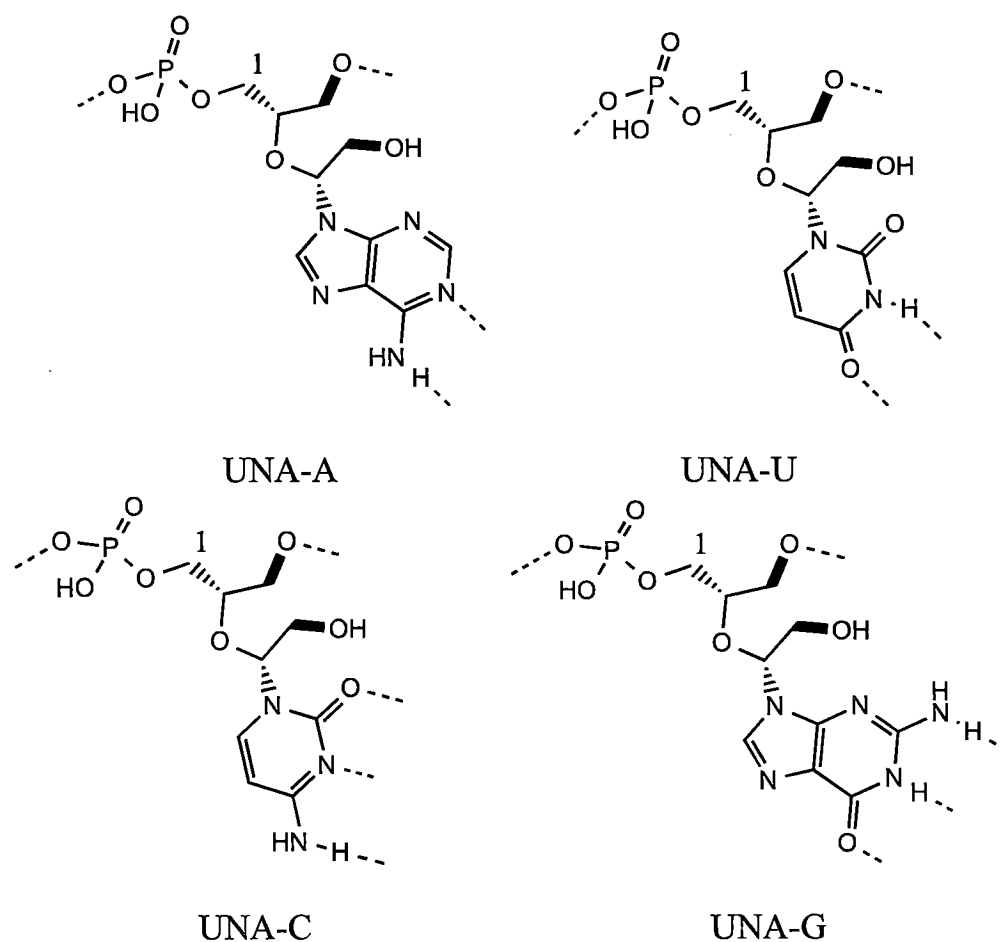
【0128】 核鹼基之實例包括尿嘧啶、胸嘧啶、胞嘧啶、5-甲基胞嘧啶、腺嘌呤、鳥嘌呤、肌苷，以及天然及非天然核鹼基類似物。

【0129】 核鹼基之實例包括假尿嘧啶、1-甲基假尿嘧啶(m1Ψ，亦即，N¹-甲基假尿嘧啶)及5-甲氧基尿嘧啶。

【0130】 一般而言，UNA單體不為核苷酸，其可為寡聚物中之內部連接子單體。寡聚物中之內部UNA單體在兩側上均側接其他單體。

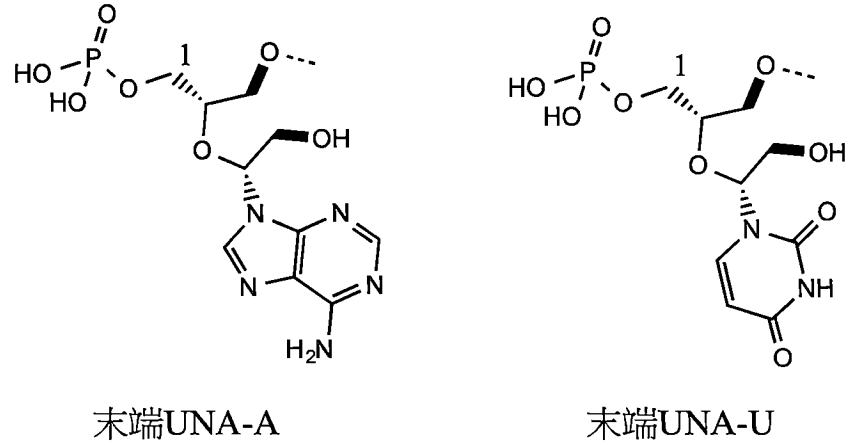
【0131】 舉例而言，當寡聚物形成複合物或雙螺旋且存在有核鹼基處於該複合物或雙螺旋中之其他單體時，UNA單體可參與鹼基配對。

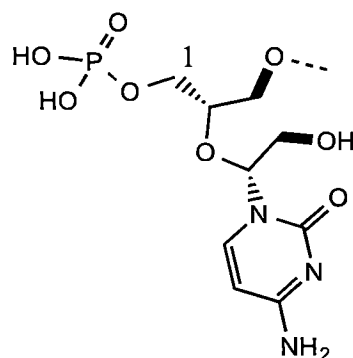
【0132】 呈側接於丙烷-1-基位置與丙烷-3-基位置之內部單體(其中 R^3 為-OH)形式的UNA單體的實例顯示如下。



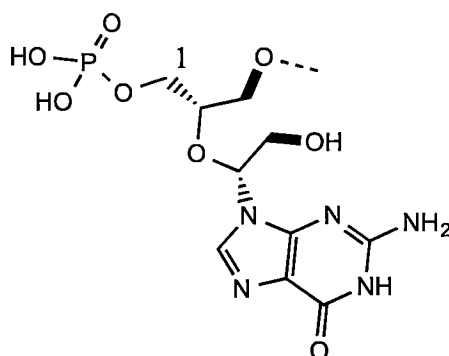
【0133】 UNA單體可為寡聚物之末端單體，其中該UNA單體在丙烷-1-基位置或丙烷-3-基位置附接於僅一個單體。因為UNA單體為可撓性有機結構，故不同於核苷酸，末端UNA單體可為寡聚物之可撓性終止子。

【0134】 作為附接於丙烷-3-基位置之末端單體的UNA單體之實例顯示如下。



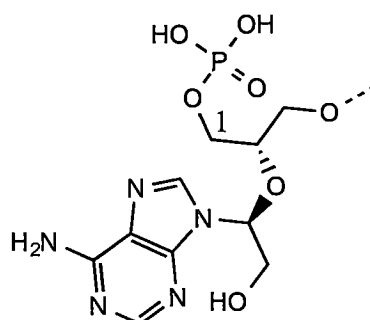
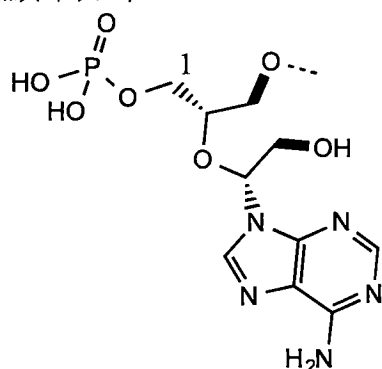


末端UNA-C



末端UNA-G

【0135】 因為UNA單體可為可撓性分子，故作為末端單體之UNA單體可呈現廣泛不同的構形。作為附接於丙烷-3-基位置之末端單體的能量最小化UNA單體構形之實例顯示如下。



UNA-A末端形式：虛線鍵顯示丙烷-3-基附接

【0136】 UNA單體之結構尤其允許其附接於天然存在之核苷酸。

【0137】 UNA寡聚物可為由UNA單體以及可基於天然存在之核苷的各種核苷酸構成之鏈。

【0138】 在一些實施例中，UNA單體之官能基 R^3 可為 $-OR^4$ 、 $-SR^4$ 、 $-NR^4_2$ 、 $-NH(C=O)R^4$ 、嗎啉基、嗎啉-1-基、哌嗪-1-基或4-烷鹽基-哌嗪-1-基，其中 R^4 在每次出現時相同或不同，並且可為H、烷基、膽固醇、脂質分子、聚胺、胺基酸或多肽。

【0139】 該等UNA單體為有機分子。UNA單體既非核酸單體或核苷酸，其又非天然存在核苷或經修飾之天然存在核苷。

【0140】 本發明之UNA寡聚物為合成鏈分子。

【0141】 在一些實施例中，如以上所示，UNA單體可為UNA-A (命名為 $\tilde{A}$)、UNA-U (命名為 $\tilde{U}$)、UNA-C (命名為 $\tilde{C}$)及UNA-G (命名為 $\tilde{G}$)。

【0142】 本文中可能使用之名稱包括mA、mG、mC及mU，其係指經2'-O-甲基修飾之核糖核苷酸。

【0143】 本文中可能使用之名稱包括dT，其係指2'-去氧T核苷酸。

【0144】 如本文中所使用，在寡聚物序列之內容中，符號N可表示任何天然核苷酸單體或任何經修飾之核苷酸單體。

【0145】 如本文中所使用，在寡聚物序列之內容中，符號Q表示非天然、經修飾或經化學修飾之核苷酸單體。

【0146】 如本文中所使用，在寡聚物序列之上下文中，可能使用符號X來表示UNA單體。

經修飾及經化學修飾之核苷酸

【0147】 在本文中之經修飾或經化學修飾之核苷酸的實例中，烷基、環烷基或苯基取代基可能未經取代，或進一步經一或多個烷基、鹵基、鹵烷基、胺基或硝基取代基取代。

【0148】 核酸單體之實例包括非天然、經修飾及經化學修飾之核苷酸，包括此項技術中已知的任何此種核苷酸。

【0149】 經修飾或經化學修飾之核苷酸的實例包括5-羥基胞苷、5-烷基胞苷、5-羥基烷基胞苷、5-羧基胞苷、5-甲醯基胞苷、5-烷氧基胞苷、5-炔基胞苷、5-鹵基胞苷、2-硫基胞苷、N⁴-烷基胞苷、N⁴-胺基胞苷、N⁴-乙醯基胞苷及N⁴,N⁴-二烷基胞苷。

【0150】 經修飾或經化學修飾之核苷酸的實例包括5-羥基胞苷、5-甲基胞苷、5-羥基甲基胞苷、5-羧基胞苷、5-甲醯基胞苷、5-甲氧基胞苷、5-丙炔基胞苷、

5-溴胞苷、5-碘胞苷、2-硫胞苷、N⁴-甲基胞苷、N⁴-胺基胞苷、N⁴-乙醯基胞苷及N⁴,N⁴-二甲基胞苷。

【0151】 經修飾或經化學修飾之核苷酸的實例包括5-羥基尿苷、5-烷基尿苷、5-羥基烷基尿苷、5-羧基尿苷、5-羧基烷基酯尿苷、5-甲醯基尿苷、5-烷氧基尿苷、5-炔基尿苷、5-鹵基尿苷、2-硫尿苷及6-烷基尿苷。

【0152】 經修飾或經化學修飾之核苷酸的實例包括5-羥基尿苷、5-甲基尿苷、5-羥基甲基尿苷、5-羧基尿苷、5-羧基甲酯尿苷、5-甲醯基尿苷、5-甲氧基尿苷、5-丙炔基尿苷、5-溴尿苷、5-氟尿苷、5-碘尿苷、2-硫尿苷及6-甲基尿苷。

【0153】 經修飾或經化學修飾之核苷酸的實例包括5-甲氧基羰基甲基-2-硫尿苷、5-甲基胺基甲基-2-硫尿苷、5-胺甲醯基甲基尿苷、5-胺甲醯基甲基-2'-O-甲基尿苷、1-甲基-3-(3-胺基-3羧基丙基)假尿苷、5-甲基胺基甲基-2-硫基尿苷、5-羧基甲基尿苷、5-甲基二氫尿苷、5-牛磺酸甲基尿苷、5-牛磺酸甲基-2-硫尿苷、5-(異戊烯基胺基甲基)尿苷、2'-O-甲基假尿苷、2-硫-2'O-甲基尿苷及3,2'-O-二甲基尿苷。

【0154】 經修飾或經化學修飾之核苷酸的實例包括N⁶-甲基腺苷、2-胺基腺苷、3-甲基腺苷、8-氮雜腺苷、7-去氮腺苷、8-側氧基腺苷、8-溴腺苷、2-甲硫基-N⁶-甲基腺苷、N⁶-異戊烯基腺苷、2-甲硫基-N⁶-異戊烯基腺苷、N⁶-(順-羥基異戊烯基)腺苷、2-甲硫基-N⁶-(順-羥基異戊烯基)腺苷、N⁶-甘胺醯基胺甲醯基腺苷、N⁶-酰胺醯基胺甲醯基-腺苷、N⁶-甲基-N⁶-酰胺醯基胺甲醯基-腺苷、2-甲硫基-N⁶-酰胺醯基胺甲醯基-腺苷、N⁶,N⁶-二甲基腺苷、N⁶-羥基正賴胺醯基胺甲醯基腺苷、2-甲硫基-N⁶-羥基正賴胺醯基胺甲醯基-腺苷、N⁶-乙醯基-腺苷、7-甲基-腺嘌呤、2-甲硫基-腺嘌呤、2-甲氧基-腺嘌呤、 α -硫基-腺苷、2'-O-甲基-腺苷、N⁶,2'-O-二甲基-腺苷、N⁶,N⁶,2'-O-三甲基-腺苷、1,2'-O-二甲基-腺苷、2'-O-核糖基腺苷、2-胺基-N⁶-甲基-腺嘌呤、1-硫基-腺苷、2'-F-阿糖-腺苷、2'-F-腺苷、2'-OH-阿糖-腺苷

及N⁶-(19-胺基-五氧雜十九基)-腺苷。

【0155】 經修飾或經化學修飾之核苷酸的實例包括N¹-烷基鳥苷、N²-烷基鳥苷、噻吩并鳥苷、7-去氫鳥苷、8-側氧基鳥苷、8-溴鳥苷、O⁶-烷基鳥苷、黃苷、肌苷及N¹-烷基肌苷。

【0156】 經修飾或經化學修飾之核苷酸的實例包括N¹-甲基鳥苷、N²-甲基鳥苷、噻吩并鳥苷、7-去氫鳥苷、8-側氧基鳥苷、8-溴鳥苷、O⁶-甲基鳥苷、黃苷、肌苷及N¹-甲基肌苷。

【0157】 經修飾或經化學修飾之核苷酸的實例包括假尿苷。假尿苷之實例包括N¹-烷基假尿苷、N¹-環烷基假尿苷、N¹-羥基假尿苷、N¹-羥基烷基假尿苷、N¹-苯基假尿苷、N¹-苯基烷基假尿苷、N¹-胺基烷基假尿苷、N³-烷基假尿苷、N⁶-烷基假尿苷、N⁶-烷氧基假尿苷、N⁶-羥基假尿苷、N⁶-羥基烷基假尿苷、N⁶-嗎啉基假尿苷、N⁶-苯基假尿苷及N⁶-鹵基假尿苷。假尿苷之實例包括N¹-烷基-N⁶-烷基假尿苷、N¹-烷基-N⁶-烷氧基假尿苷、N¹-烷基-N⁶-羥基假尿苷、N¹-烷基-N⁶-羥基烷基假尿苷、N¹-烷基-N⁶-嗎啉基假尿苷、N¹-烷基-N⁶-苯基假尿苷及N¹-烷基-N⁶-鹵基假尿苷。在此等實例中，烷基、環烷基及苯基取代基可能未經取代，或進一步經烷基、鹵基、鹵烷基、胺基或硝基取代基取代。

【0158】 假尿苷之實例包括N¹-甲基假尿苷、N¹-乙基假尿苷、N¹-丙基假尿苷、N¹-環丙基假尿苷、N¹-苯基假尿苷、N¹-胺基甲基假尿苷、N³-甲基假尿苷、N¹-羥基假尿苷及N¹-羥基甲基假尿苷。

【0159】 核酸單體之實例包括經修飾及經化學修飾之核苷酸，包括此項技術中已知的任何此種核苷酸。

【0160】 經修飾及經化學修飾之核苷酸單體的實例包括此項技術中已知的任何此種核苷酸，例如2'-O-甲基核糖核苷酸、2'-O-甲基嘌呤核苷酸、2'-去氧-2'-氟核糖核苷酸、2'-去氧-2'-氟嘧啶核苷酸、2'-去氧核糖核苷酸、2'-去氧嘌呤核苷酸、

通用鹼基核苷酸、5-C-甲基-核苷酸及倒位去氧無鹼基單體殘基。

【0161】 經修飾及經化學修飾之核苷酸單體的實例包括3'-端穩定之核苷酸、3'-甘油核苷酸、3'-倒位無鹼基核苷酸及3'-倒位胸嘧啶。

【0162】 經修飾及經化學修飾之核苷酸單體的實例包括鎖核酸核苷酸(LNA)、2'-O,4'-C-亞甲基-(D-核呋喃糖基)核苷酸、2'-甲氧基乙氧基(MOE)核苷酸、2'-甲基-硫基-乙基、2'-去氧-2'-氟核苷酸及2'-O-甲基核苷酸。在一例示性實施例中，經修飾之單體為鎖核酸核苷酸(LNA)。

【0163】 經修飾及經化學修飾之核苷酸單體的實例包括經2',4'-受限2'-O-甲氧基乙基(cMOE)及2'-O-乙基(cEt)修飾之DNA。

【0164】 經修飾及經化學修飾之核苷酸單體的實例包括2'-胺基核苷酸、2'-O-胺基核苷酸、2'-C-烷基核苷酸及2'-O-烷基核苷酸。

【0165】 經修飾及經化學修飾之核苷酸單體的實例包括N⁶-甲基腺苷核苷酸。

【0166】 經修飾及經化學修飾之核苷酸單體的實例包括具有經修飾之鹼基5-(3-胺基)丙基尿苷、5-(2-巰基)乙基尿苷、5-溴尿苷、8-溴鳥苷或7-去氫腺苷的核苷酸單體。

【0167】 經修飾及經化學修飾之核苷酸單體的實例包括經2'-O-胺基丙基取代之核苷酸。

【0168】 經修飾及經化學修飾之核苷酸單體的實例包括用2'-R、2'-OR、2'-鹵素、2'-SR或2'-胺基置換核苷酸之2'-OH基團，其中R可為H、烷基、烯基或炔基。

【0169】 Saenger, Principles of Nucleic Acid Structure, Springer-Verlag, 1984中提供了經修飾之核苷酸的一些實例。

【0170】 以上所描述之鹼基修飾的實例可與額外核苷或核苷酸結構修飾(包括糖修飾及鍵聯修飾)組合。

【0171】 某些經修飾或經化學修飾之核苷酸單體可見於自然界中。

含有一或多個UNA單體之可轉譯分子

【0172】 本發明之態樣提供了作為含有一或多個UNA單體之寡聚化合物的可轉譯分子的結構及組合物。該等可轉譯寡聚物可為醫藥組合物之活性劑。在一些實施例中，該等可轉譯寡聚物編碼人類AGL或其變異體。

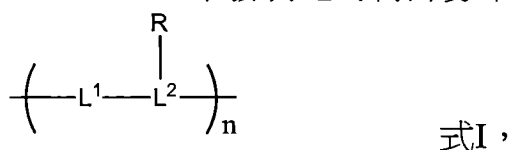
【0173】 本發明之寡聚可轉譯分子可含有一或多個UNA單體。本發明之寡聚分子可作為活性劑用於調配物中以便提供肽及蛋白質治療劑。在一些實施例中，該等可轉譯寡聚物編碼人類AGL或其變異體。

【0174】 在一些實施例中，本發明提供具有併入UNA單體與某些天然核苷酸、非天然核苷酸、經修飾核苷酸或經化學修飾核苷酸之新穎組合的結構的寡聚可轉譯化合物。

【0175】 本發明之可轉譯寡聚化合物可具有長約200至約12,000個鹼基之長度。本發明之可轉譯寡聚化合物可具有約1000、2000、3000、4000、5000、6000、7000、8000或約9000個鹼基之長度。在一些實施例中，本發明之可轉譯寡聚化合物可具有約4000、4100、4200、4300、4400、4500、4600、4700、4800、4900、5000、5100、5200、5300、5400或約5500個鹼基之長度。在一例示性實施例中，本發明之可轉譯寡聚化合物具有約5000個鹼基之長度。

【0176】 在其他態樣中，本發明之包含一或多個UNA單體之寡聚可轉譯化合物可為藥理學活性分子。可轉譯寡聚分子可用作活性醫藥成分以供在活體外、活體內或離體產生肽或蛋白質活性劑。在一例示性實施例中，本發明之可轉譯寡聚化合物編碼人類AGL或其變異體。

【0177】 本發明之可轉譯寡聚分子可具有式I之結構：



其中 L^1 為鍵聯， n 為200至12,000，且 L^2 在每次出現時為具有式 $\text{-C}^1\text{-C}^2\text{-C}^3\text{-}$ 之UNA

連接子基團，其中R附接至C²且具有式-OCH(CH₂R³)R⁵，其中R³為-OR⁴、-SR⁴、-NR⁴₂、-NH(C=O)R⁴、嗎啉基、嗎啉-1-基、哌嗪-1-基或4-烷鹽基-哌嗪-1-基，其中R⁴在每次出現時相同或不同並且為H、烷基、膽固醇、脂質分子、聚胺、胺基酸或多肽，且其中R⁵為核鹼基，或者L²(R)為糖(諸如核糖)且R為核鹼基，或者L²為經修飾之糖(諸如經修飾之核糖)且R為核鹼基。在某些實施例中，核鹼基可為經修飾之核鹼基。L¹可為磷酸二酯鍵聯。

【0178】 可轉譯寡聚分子之鹼基序列可為任何核鹼基序列。

【0179】 在一些態樣中，本發明之可轉譯寡聚分子可在任何單體間位置上具有任何數目之硫代磷酸酯單體間鍵聯。

【0180】 在一些實施例中，可轉譯寡聚分子之單體間鍵聯中之任何一或多個均可為磷酸二酯、硫代磷酸酯(包括二硫代磷酸酯)、對掌性硫代磷酸酯及其他經化學修飾之形式。

【0181】 當可轉譯寡聚分子以UNA單體為末端時，根據以上所示之位置編號，該末端位置具有1-端，或該末端位置具有3-端。

增強之轉譯

【0182】 本發明之可轉譯分子可併入能增強該分子之轉譯效率的區域。

【0183】 一般而言，可將如此項技術中已知的轉譯增強子區域併入可轉譯分子之結構中以增加肽或蛋白質產率。

【0184】 含有轉譯增強子區域之可轉譯分子可增加肽或蛋白質之產生。

【0185】 在一些實施例中，轉譯增強子區域可構成或位於可轉譯分子之5'或3'非轉譯區中。

【0186】 轉譯增強子區域之實例包括來自TEV 5' UTR及爪蟾β-球蛋白3' UTR之天然存在之增強子區域。

分子結構及序列

【0187】 可設計可轉譯分子以表現靶肽或蛋白質。在一些實施例中，該靶肽或蛋白質可與個體之病狀或疾病相關。

【0188】 在一些態樣中，可轉譯分子之鹼基序列可包括與mRNA鹼基序列之至少一個有效部分或結構域一致的部分，其中有效部分足以賦予該可轉譯分子之轉譯產物以治療活性。

【0189】 在一些態樣中，本發明提供具有與細胞之原生核酸分子之至少一個片段一致之鹼基序列的活性可轉譯分子。

【0190】 在某些實施例中，可轉譯分子之鹼基序列可包括除一或多個鹼基突變外與mRNA之鹼基序列一致的部分。可轉譯分子之突變數目不應超過將會產生具有實質上低於mRNA之活性的可轉譯分子轉譯產物的量。

【0191】 本發明之寡聚可轉譯UNA分子可呈現核鹼基序列，且可經設計以便在活體外、離體或活體內表現肽或蛋白質。所表現之肽或蛋白質可具有各種形式之活性，包括對應於由原生或天然mRNA表現之蛋白質的活性。

【0192】 在一些實施例中，本發明之可轉譯分子可具有約400至15,000個單體之鏈長度，其中除UNA單體外之任何單體均可為N或Q單體。

分子帽結構

【0193】 可用如此項技術中已知的各種基團及其類似物對本發明之可轉譯分子進行5'端封端。在一例示性實施例中，5'帽可為m7GpppGm帽。在其他實施例中，5'帽可選自m7GpppA、m7GpppC；未甲基化帽類似物(例如，GpppG)；二甲基化帽類似物(例如，m2,7GpppG)、三甲基化帽類似物(例如，m2,2,7GpppG)、二甲基化對稱帽類似物(例如，m7Gpppm7G)或抗反向帽類似物(例如，ARCA；m7,2'OmeGpppG、m7,2'dGpppG、m7,3'OmeGpppG、m7,3'dGpppG及其四磷酸鹽衍生物)(參見例如Jemielity, J.等人, RNA 9: 1108-1122 (2003))。在其他實施例中，5'帽可為ARCA帽(3'-OMe-m7G(5')pppG)。5'帽可為mCAP (m7G(5')ppp(5')G，N⁷-

甲基-鳥苷-5'-三磷酸-5'-鳥苷)。5'帽可抵抗水解。

【0194】 5'帽結構之一些實例提供於WO2015/051169A2、WO/2015/061491及美國專利第8,093,367號及第8,304,529號中。

尾區

【0195】 在一些實施例中，編碼AGL之可轉譯寡聚物包含尾區，該尾區可用於保護mRNA免受外切核酸酶降解影響。在一些實施例中，該尾區可為polyA尾。

【0196】 可使用此項技術中已知的多種方法來添加polyA尾，例如使用polyA聚合酶對合成或活體外轉錄之RNA進行加尾。其他方法包括使用轉錄載體來編碼polyA尾或使用連接酶(例如，經由使用T4 RNA連接酶及/或T4 DNA連接酶進行夾板連接)，其中polyA可連接至有義RNA之3'端。在一些實施例中，利用任何以上方法之組合。

【0197】 在一些實施例中，可轉譯寡聚物包含3' polyA尾結構。在一些實施例中，該polyA尾之長度可為至少約5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、100、200或300個核苷酸。在一些實施例中，3' polyA尾含有約5至300個腺苷核苷酸(例如，約30至250個腺苷核苷酸、約60至220個腺苷核苷酸、約80至200個腺苷核苷酸、約90至約150個腺苷核苷酸或約100至約120個腺苷核苷酸)。在一例示性實施例中，該3' polyA尾之長度為約100個核苷酸。在另一例示性實施例中，該3' polyA尾之長度為約115個核苷酸。在另一例示性實施例中，該3' polyA尾之長度為約250個核苷酸。

【0198】 在一些實施例中，該3' polyA尾包含一或多個UNA單體。在一些實施例中，該3' polyA尾含有2、3、4、5、10、15、20或更多個UNA單體。在一例示性實施例中，該3' polyA尾含有2個UNA單體。在另一例示性實施例中，該3' polyA尾含有2個連續發現，亦即，彼此鄰接於該3' polyA尾中之UNA單體。

【0199】 在一例示性實施例中，該3' polyA尾包含SEQ ID NO: 6中所示之序列

或由其組成。在另一例示性實施例中，該3' polyA尾包含SEQ ID NO: 38中所示之序列或由其組成。在另一例示性實施例中，該3' polyA尾包含SEQ ID NO: 39中所示之序列或由其組成。

【0200】 在一些實施例中，該可轉譯寡聚物包含3'聚C尾結構。在一些實施例中，該聚C尾之長度可為至少約5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、100、200或300個核苷酸。在一些實施例中，3'聚C尾含有約5至300個胞嘧啶核苷酸(例如，約30至250個胞嘧啶核苷酸、約60至220個胞嘧啶核苷酸、約80至200個胞嘧啶核苷酸、約90至約150個胞嘧啶核苷酸或約100至約120個胞嘧啶核苷酸)。在一例示性實施例中，該3'聚C尾之長度為約100個核苷酸。在另一例示性實施例中，該3'聚C尾之長度為約115個核苷酸。該聚C尾可添加至該polyA尾或可取代該polyA尾。該聚C尾可添加至該polyA尾之5'端或該polyA尾之3'端。

【0201】 在一些實施例中，調節該polyA及/或聚C尾之長度以控制本發明之經修飾可轉譯寡聚分子的穩定性且因而控制蛋白質之轉錄。舉例而言，因為該polyA尾之長度可影響可轉譯分子之半衰期，故可調節該polyA尾之長度以改良mRNA對核酸酶之抗性的水準，且從而控制靶細胞中之聚核苷酸表現及/或多肽產生的時程。

5'及3'非轉譯區(UTR)

【0202】 在一些實施例中，編碼AGL之可轉譯寡聚物可包含5'非轉譯區及/或3'非轉譯區。如此項技術中應理解，5'及/或3' UTR可能影響mRNA之穩定性或轉譯之效率。在一例示性實施例中，可轉譯寡聚物包含5' UTR及3' UTR。

【0203】 在一些實施例中，可轉譯寡聚物可包含至少約25、50、75、100、125、150、175、200、300、400或500個核苷酸之5' UTR。在一些實施例中，5' UTR含有約50至300個核苷酸(例如，約75至250個核苷酸、約100至200個核苷酸、約120至150個核苷酸或約135個核苷酸)。在一例示性實施例中，該5' UTR之長度為

約135個核苷酸。

【0204】 在一些實施例中，5' UTR來源於此項技術中已知的相對穩定之mRNA分子(例如組蛋白、微管蛋白、球蛋白、GAPDH、肌動蛋白或檸檬酸循環酶)，從而可增加可轉譯寡聚物之穩定性。在其他實施例中，5' UTR序列可包括CMV立即早期基因1 (IE1)基因之部分序列。5' UTR序列之實例可見於美國專利第9,149,506號中。在一些實施例中，5' UTR包含選自人類IL-6、丙胺酸轉胺酶1、人類載脂蛋白E、人類纖維蛋白原 α 鏈、人類轉甲狀腺素蛋白、人類肝球蛋白、人類 α -1-抗凝乳蛋白酶、人類抗凝血酶、人類 α -1-抗胰蛋白酶、人類白蛋白、人類 β 球蛋白、人類補體C3、人類補體C5、SynK、AT1G58420、小鼠 β 球蛋白、小鼠白蛋白及菸草蝕刻病毒或上述任一者之片段的5' UTR的序列。在一例示性實施例中，5' UTR來源於菸草蝕刻病毒(TEV)。在另一例示性實施例中，5' UTR包含SEQ ID NO: 3中所示之序列或由其組成。在另一例示性實施例中，5' UTR為SEQ ID NO: 3中所示之序列的片段，諸如SEQ ID NO: 3中至少10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、110、120或125個連續核苷酸之片段。

【0205】 在一些實施例中，可轉譯寡聚分子包含內部核糖體進入位點(IRES)。如此項技術中應理解，IRES為允許以非末端依賴性方式進行轉譯起始的RNA元件。在例示性實施例中，IRES處於5' UTR中。在其他實施例中，IRES可處於5' UTR外部。

【0206】 在一些實施例中，可轉譯寡聚物可包含至少約25、50、75、100、125、150、175、200、300、400或500個核苷酸之3' UTR。在一些實施例中，3' UTR含有約50至300個核苷酸(例如，約75至250個核苷酸、約100至200個核苷酸、約140至175個核苷酸或約160個核苷酸)。在一例示性實施例中，該3' UTR之長度為約160個核苷酸。

【0207】 在一些實施例中，該3' UTR包含一或多個UNA單體。在一些實施例

中，該3' UTR含有2、3、4、5、10、15、20或更多個UNA單體。

【0208】 3' UTR序列之實例可見於美國專利第9,149,506號中。在一些實施例中，3' UTR包含選自丙胺酸轉胺酶1、人類載脂蛋白E、人類纖維蛋白原 α 鏈、人類肝球蛋白、人類抗凝血酶、人類 α 球蛋白、人類 β 球蛋白、人類補體C3、人類生長因子、人類鐵調節素、MALAT-1、小鼠 β 球蛋白、小鼠白蛋白及爪蟾 β 球蛋白或上述任一者之片段的3' UTR的序列。在一例示性實施例中，3' UTR來源於爪蟾 β 球蛋白。在另一例示性實施例中，3' UTR來源於爪蟾 β 球蛋白且含有一或多個UNA單體。在另一例示性實施例中，3' UTR包含SEQ ID NO: 5及33-37中所示之序列或由其組成。在另一例示性實施例中，3' UTR為SEQ ID NO: 5及33-37中所示之序列的片段，諸如SEQ ID NO: 5及33-37中至少10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140或150個連續核苷酸之片段。

【0209】 在某些例示性實施例中，編碼AGL之可轉譯寡聚物包含SEQ ID NO: 3之5' UTR序列及選自SEQ ID NO: 5及33-37之3' UTR序列。在一些實施例中，編碼AGL之可轉譯寡聚物進一步包含SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 38或SEQ ID NO: 39中所示之polyA尾。在一些實施例中，AGL之mRNA編碼序列包含選自SEQ ID NO: 7-32或SEQ ID NO: 41-45之序列。

三元終止密碼子

【0210】 在一些實施例中，編碼AGL之可轉譯寡聚物可包含緊鄰CDS下游之可產生三元終止密碼子之序列。可併入該三元終止密碼子以增強轉譯效率。在一些實施例中，可轉譯寡聚物可包含緊鄰本文中所描述之PAH CDS下游的序列AUAAGUGAA (SEQ ID NO: 40)，如SEQ ID NO: 7-32或SEQ ID NO: 41-45中所例示。

轉譯起始位點

【0211】 在一些實施例中，編碼AGL之可轉譯寡聚物可包含轉譯起始位點。

此種序列在此項技術中為已知的且包括Kozak序列。參見例如Kozak, Marilyn (1988) Mol. and Cell Biol., 8:2737-2744 ; Kozak, Marilyn (1991) J. Biol. Chem., 266:19867-19870 ; Kozak, Marilyn (1990) Proc Natl. Acad. Sci. USA, 87:8301-8305 ; 及Kozak, Marilyn (1989) J. Cell Biol., 108:229-241 ; 及其中引用之參考文獻。如此項技術中應理解，Kozak序列為以允許有效起始mRNA轉譯之真核生物mRNA轉譯起始位點為中心的短一致序列。核糖體轉譯機構識別Kozak序列範圍內之AUG起始密碼子。

【0212】 在一些實施例中，將轉譯起始位點(例如，Kozak序列)插入AGL之編碼序列上游。在一些實施例中，將轉譯起始位點插入5' UTR下游。在某些例示性實施例中，將轉譯起始位點插入AGL之編碼序列上游及5' UTR下游。

【0213】 如此項技術中所理解，Kozak序列之長度可變化。一般而言，增加前導序列之長度可增強轉譯。

【0214】 在一些實施例中，編碼AGL之可轉譯寡聚物包含具有SEQ ID NO: 4之序列的Kozak序列。在某些例示性實施例中，編碼AGL之可轉譯寡聚物包含具有SEQ ID NO: 4之序列的Kozak序列，其中該Kozak序列緊鄰5' UTR下游且緊鄰AGL之編碼序列上游。

合成方法

【0215】 在各種態樣中，本發明提供了合成可轉譯信使分子之方法。

【0216】 可使用本文中所揭示之方法以及此項技術中已知的任何相關技術來合成並分離本發明之可轉譯分子。

【0217】 一些製備核酸之方法提供於例如以下文獻中：Merino, Chemical Synthesis of Nucleoside Analogues, (2013) ; Gait, Oligonucleotide synthesis: a practical approach (1984) ; Herdewijn, Oligonucleotide Synthesis, Methods in Molecular Biology, 第288卷(2005)。

【0218】 在一些實施例中，可藉由活體外轉錄(IVT)反應來製造可轉譯分子。可使用T7試劑使核苷三磷酸(NTP)混合物聚合，例如，以便由DNA模板產生RNA。可用不含RNA酶之DNA酶使DNA模板降解，並且管柱分離RNA。

【0219】 在一些實施例中，可使用連接酶將合成寡聚物連接至RNA分子或RNA轉錄物之3'端以形成可轉譯分子。連接至3'端之合成寡聚物可提供polyA尾之功能性，且有利地提供對其被3'-外切核糖核酸酶移除之抗性。可轉譯分子之連接產物可具有增加之比活性且提供增加之異位蛋白質表現量。

【0220】 在某些實施例中，可用具有原生特異性之RNA轉錄物來製造本發明之可轉譯分子之連接產物。連接產物可為在5'端保留RNA轉錄物之結構以確保與原生特異性之相容性的合成分子。

【0221】 在其他實施例中，可用外源RNA轉錄物或非天然RNA來製造本發明之可轉譯分子之連接產物。連接產物可為保留RNA之結構的合成分子。

【0222】 不希望受理論束縛，細胞中之典型mRNA降解途徑包括以下步驟：(i)polyA尾被3'外切核酸酶逐漸切割至根端，從而關閉有效轉譯所需之成環相互作用並且使帽易受攻擊；(ii)使複合物脫帽移除5'帽；(iii)轉錄物之未受保護及轉譯不勝任之殘留物被5'及3'外切核酸酶活性降解。

【0223】 本發明之實施例涉及相對於原生轉錄物可具有增加之轉譯活性的新可轉譯結構。本文中之可轉譯分子尤其可防止外切核酸酶在去腺苷醯過程中修剪polyA尾。

【0224】 本發明之實施例提供可轉譯分子之結構、組合物及方法。本發明之實施例可提供含有一或多個UNA單體且具有增加之功能半衰期的可轉譯分子。

【0225】 已發現合成寡聚物連接至mRNA轉錄物之3'端可令人驚訝地實現較高mRNA轉錄物向連接產物轉化率。

【0226】 如本文中所使用，術語polyA尾及polyA寡聚物係指單體寡聚物，其

中該等單體可包括基於腺嘌呤之核苷酸、UNA單體、天然存在之核苷酸、經修飾之核苷酸或核苷酸類似物。

【0227】 用於連接至RNA之3'端的寡聚物可為2至120個單體長，或3至120個單體長，或4至120個單體長，或5至120個單體長，或更長。在一例示性實施例中，用於連接之寡聚物為約30個單體長。

基於脂質之調配物

【0228】 基於脂質之調配物由於其生物相容性及其易大規模生產性而日益被認為最有前景之RNA遞送系統之一。已廣泛研究陽離子脂質作為合成材料用於遞送RNA。混合在一起之後，藉由陽離子脂質使核酸凝聚，以形成脂質/核酸複合物，稱為脂質複合物。此等脂質複合物能夠保護遺傳物質免受核酸酶作用，且藉由與帶負電之細胞膜相互作用而將其遞送至細胞中。可藉由在生理學pH值下直接混合帶正電之脂質與帶負電之核酸來製備脂質複合物。

【0229】 習知脂質體係由可由陽離子性、陰離子性或中性(磷酸)脂質及膽固醇構成之圍蔽水性核心之脂質雙層組成。脂質雙層與水性空間二者分別可併入疏水性或親水性化合物。可藉由向脂質體表面添加親水性聚合物塗層，例如聚乙二醇(PEG)以賦予立體穩定來修飾活體內脂質體特徵及特性。此外，脂質體可藉由連接配位體(例如，抗體、肽及碳水化合物)至其表面或至所連接之PEG鏈的末端而用於特異性靶向(Front Pharmacol. 2015年12月1日;6:286)。

【0230】 脂質體為由磷脂雙層圍繞水性區室而構成的基於膠體脂質及基於界面活性劑之遞送系統。其可呈現為球形囊泡，且大小介於20 nm至數微米之範圍內。基於陽離子脂質之脂質體能夠經由靜電相互作用與帶負電之核酸複合，從而產生能提供活體內臨床應用所需之生物相容性、低毒性及大規模生產可能性的複合物。可使脂質體與質膜融合以供吸收；一旦在細胞內部後，脂質體便經由胞吞途徑得到處理且遺傳物質隨後自核內體/載體釋放至細胞質中。由於脂質

體之優越生物相容性、鑒於脂質體基本上為生物膜之類似物且可由天然及合成磷脂製備而長期將其視為藥物遞送媒劑(Int J Nanomedicine. 2014; 9: 1833-1843)。

【0231】 陽離子脂質體照例為用於寡核苷酸，包括質粒DNA、反義寡核苷酸及siRNA/小髮夾RNA-shRNA)之最常用非病毒遞送系統。陽離子脂質，諸如DOTAP、(1,2-二油醯基-3-三甲基銨-丙烷)及DOTMA (N-[1-(2,3-二油醯基)丙基]-N,N,N-三甲基銨硫酸甲酯)可與帶負電之核酸形成複合物或脂質複合物，以便藉由靜電相互作用形成奈米粒子，從而提供高活體外轉染效率。此外，開發了用於RNA遞送之中性基於脂質之奈米脂質體，例如中性基於1,2-二油醯基-sn-甘油基-3-磷脂醯膽鹼(DOPC)之奈米脂質體。(Adv Drug Deliv Rev. 2014 Feb; 66: 110-116.)

【0232】 根據一些實施例，本文中所描述之可表現聚核苷酸及異源mRNA構築體經脂質調配。脂質調配物較佳選自但不限於脂質體、脂質複合物、共聚物(諸如PLGA)及脂質奈米粒子。在一個較佳實施例中，脂質奈米粒子(LNP)包含：

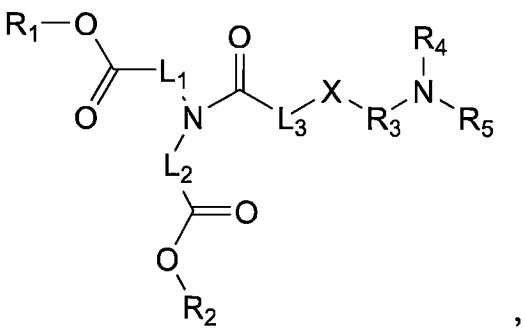
- (a) 核酸；
- (b) 陽離子脂質；
- (c) 聚集減少劑(諸如聚乙二醇(PEG)脂質或經PEG修飾之脂質)；
- (d) 視情況選用之非陽離子脂質(諸如中性脂質)；及
- (e) 視情況選用之固醇。

【0233】 在一個實施例中，脂質奈米粒子調配物由以下組成：(i)至少一種陽離子脂質；(ii)中性脂質；(iii)固醇，例如膽固醇；及(iv) PEG-脂質，其中莫耳比為約20%至60%陽離子脂質:5%至25%中性脂質:25%至55%固醇:0.5%至15% PEG-脂質。

含有硫代胺基甲酸酯及胺基甲酸酯之脂質調配物

【0234】 用於遞送本發明之活性分子的脂質及脂質組合物的一些實例提供於

WO/2015/074085及USSN 15/387,067中，各案以引用之方式整體併入本文中。在某些實施例中，脂質為具有下式之化合物：



其中

R₁ 與 R₂ 均由直鏈烷基(由 1 至 14 個碳組成)或者烯基或炔基(由 2 至 14 個碳組成)組成；

L₁ 與 L₂ 二者均由直鏈伸烷基或伸烯基(由 5 至 18 個碳組成或，或與 N 形成雜環)組成；

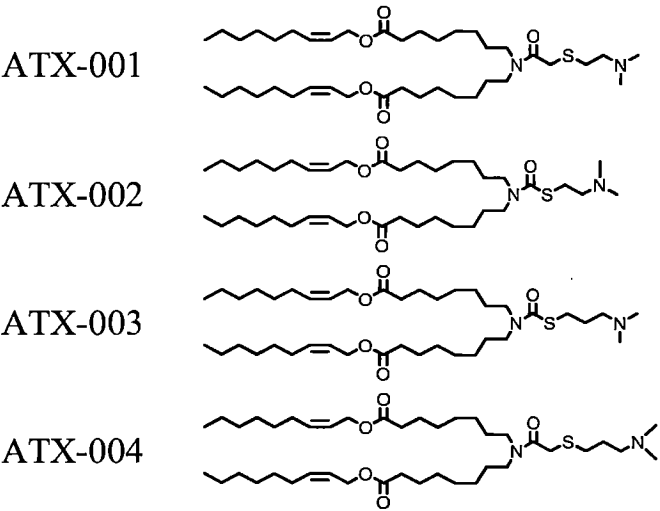
X 為 S；

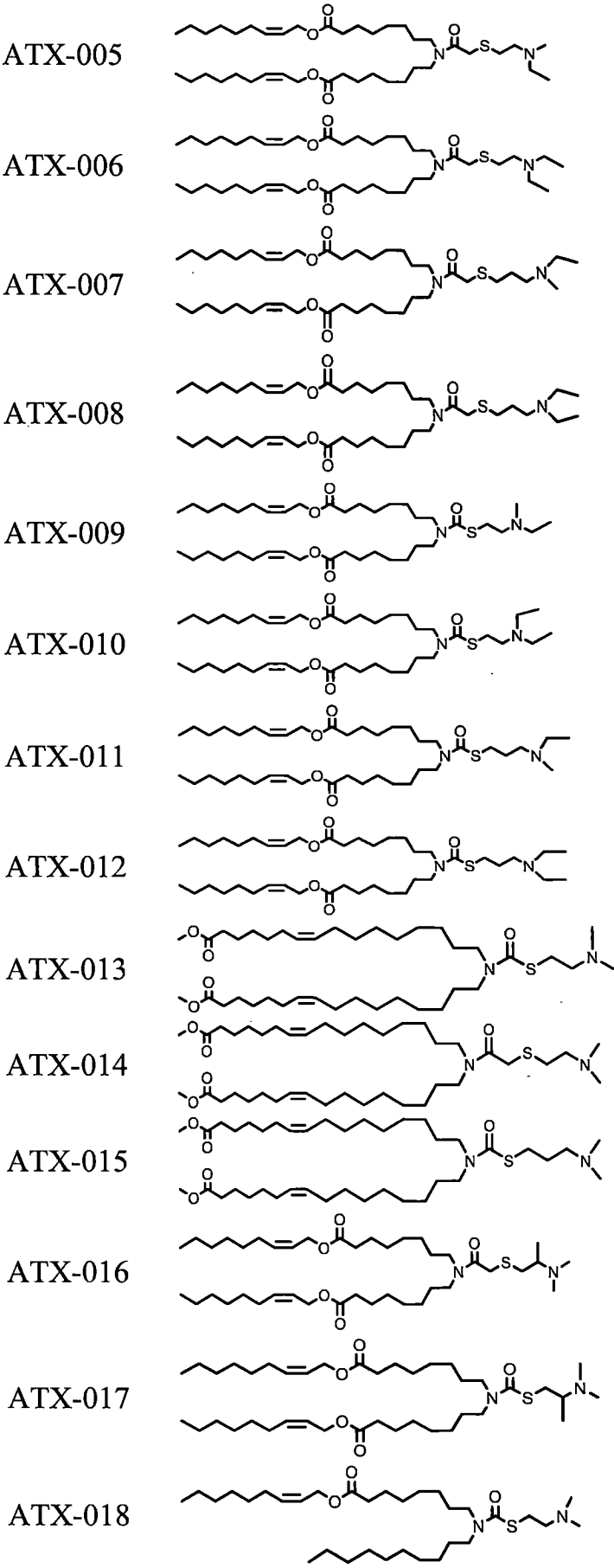
L₃ 由鍵或直鏈伸烷基(由 1 至 6 個碳組成，或與 N 形成雜環)組成；

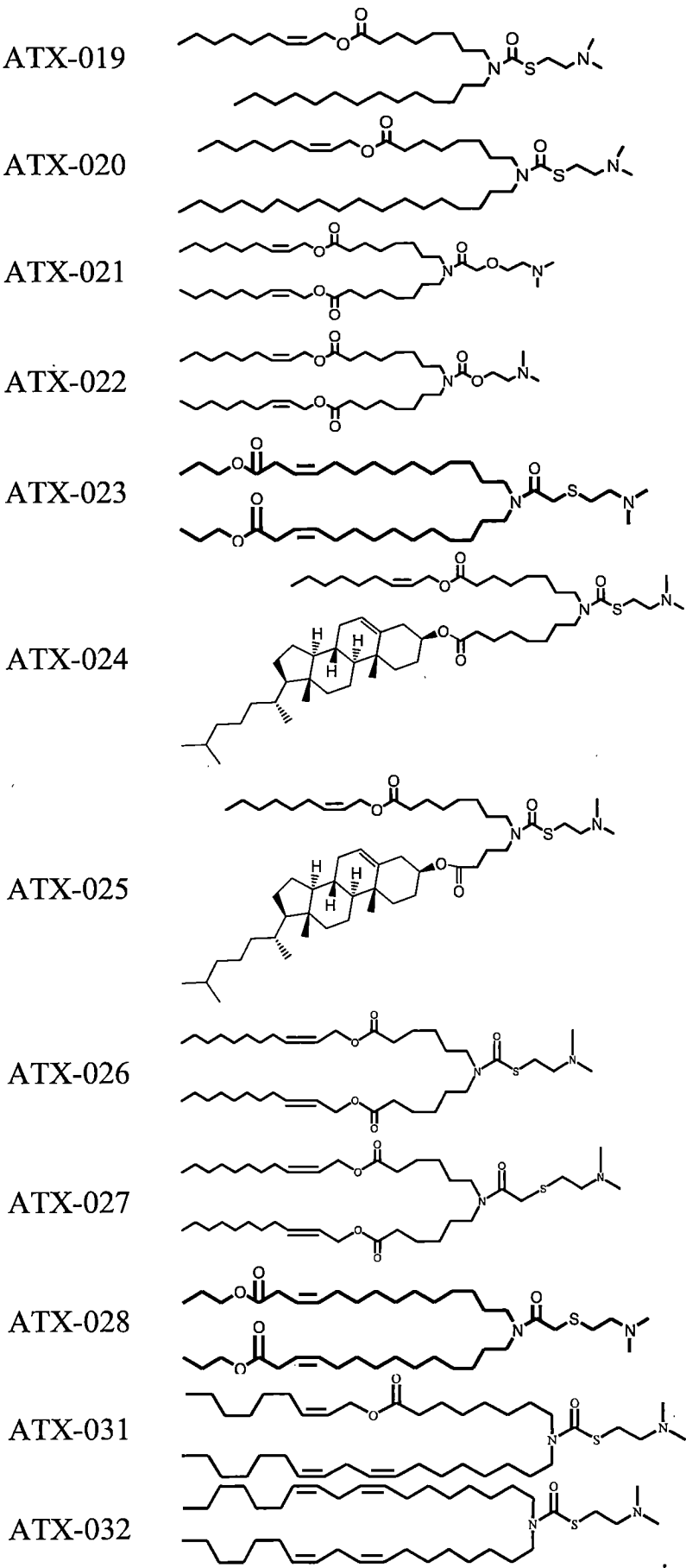
R₃ 由直鏈或分支鏈伸烷基(由 1 至 6 個碳組成)組成；且

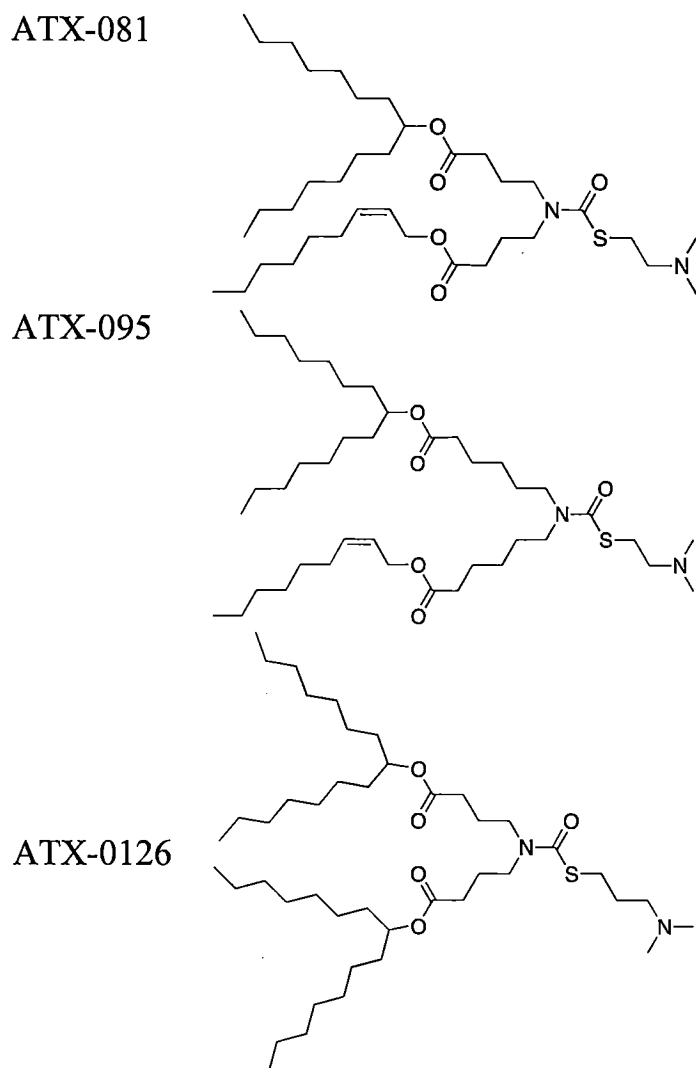
R₄ 與 R₅ 相同或不同，各自由氫或者直鏈或分支鏈烷基(由 1 至 6 個碳組成)組成；或其醫藥學上可接受之鹽。

【0235】 脂質調配物可含有一或多種選自以下之可離子化陽離子脂質：









陽離子脂質

【0236】 脂質奈米粒子較佳包括適用於形成脂質奈米粒子之陽離子脂質。陽離子脂質在約生理pH值下較佳攜帶淨正電荷。

【0237】 陽離子脂質可為例如氯化N,N-二油基-N,N-二甲基銨(DODAC)、溴化N,N-二硬脂基-N,N-二甲基銨(DDAB)、氯化1,2-二油基三甲基銨丙烷(DOTAP) (亦稱為氯化N-(2,3-二油基氧基)丙基)-N,N,N-三甲基銨及氯化1,2-二油基氧基-3-三甲基胺基丙烷鹽)、氯化N-(1-(2,3-二油基氧基)丙基)-N,N,N-三甲基銨(DOTMA)、N,N-二甲基-2,3-二油基氧基)丙胺(DODMA)、1,2-二亞麻基氧基-N,N-二甲基胺基丙烷(DLinDMA)、1,2-二亞麻烯基氧基-N,N-二甲基胺基丙烷(DLenDMA)、1,2-二- γ -亞麻烯基氧基-N,N-二甲基胺基丙烷(γ -DLenDMA)、1,2-

二亞麻基胺甲醯基氧基-3-二甲基胺基丙烷(DLin-C-DAP)、1,2-二亞麻基氧基-3-(二甲基胺基)乙醯氧基丙烷(DLin-DAC)、1,2-二亞麻基氧基-3-嗎啉基丙烷(DLin-MA)、1,2-二亞麻基-3-二甲基胺基丙烷(DLinDAP)、1,2-二亞麻基硫代-3-二甲基胺基丙烷(DLin-S-DMA)、1-亞麻醯基-2-亞麻基氧基-3-二甲基胺基丙烷(DLin-2-DMA)、氯化1,2-二亞麻基氧基-3-三甲基胺基丙烷鹽(DLin-TMA.Cl)、氯化1,2-二亞麻基-3-三甲基胺基丙烷鹽(DLin-TAP.Cl)、1,2-二亞麻基氧基-3-(N-甲基哌嗪基)丙烷(DLin-MPZ)或3-(N,N-二亞麻基胺基)-1,2-丙二醇(DLinAP)、3-(N,N-二油基胺基)-1,2-丙二醇(DOAP)、1,2-二亞麻基側氧基-3-(2-N,N-二甲基胺基)乙氧基丙烷(DLin-EG-DMA)、2,2-二亞麻基-4-二甲基胺基甲基-[1,3]-二氧雜環戊烷(DLin-K-DMA)或其類似物、(3aR,5s,6aS)-N,N-二甲基-2,2-二((9Z,12Z)-十八碳-9,12-二烯基)四氫-3aH-環戊二烯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-5-胺、4-(二甲基胺基)丁酸(6Z,9Z,28Z,31Z)-三十七碳-6,9,28,31-四烯-19-酯(MC3)、1,1'-(2-(4-(2-((2-(雙(2-羥基十二烷基)胺基)乙基)(2-羥基十二烷基)胺基)乙基)哌嗪-1-基)乙基)氮烷二基)二十二烷-2-醇(C12-200)、2,2-二亞麻基-4-(2-二甲基胺基乙基)-[1,3]-二氧雜環戊烷(DLin-K-C2-DMA)、2,2-二亞麻基-4-二甲基胺基甲基-[1,3]-二氧雜環戊烷(DLin-K-DMA)、4-(二甲基胺基)丁酸(6Z,9Z,28Z,31Z)-三十七碳-6,9,28,31-四烯-19-酯(DLin-M-C3-DMA)、3-((6Z,9Z,28Z,31Z)-三十七碳-6,9,28,31-四烯-19-基氧基)-N,N-二甲基丙-1-胺(MC3醃)、4-((6Z,9Z,28Z,31Z)-三十七碳-6,9,28,31-四烯-19-基氧基)-N,N-二甲基丁-1-胺(MC4醃)或上述任一者之任何組合。其他陽離子脂質包括但不限於溴化N,N-二硬脂基-N,N-二甲基銨(DDAB)、3P-(N-(N',N'-二甲基胺基乙烷)-胺甲醯基)膽固醇(DC-Choi)、三氟乙酸N-(1-(2,3-二油基氧基)丙基)-N-2-(精胺甲醯胺)乙基)-N,N-二甲基銨(DOSPA)、二(十八基醯胺基)甘胺醯基羧基精胺(DOGS)、1,2-二油醯基-sn-3-磷酸乙醇胺(DOPE)、1,2-二油醯基-3-二甲基銨丙烷(DODAP)、溴化N-(1,2-二肉豆蔻基氧基

丙-3-基)-N,N-二甲基-N-羥基乙基銨(DMRIE)及2,2-二亞麻基-4-二甲基胺基乙基-[1,3]-二氧雜環戊烷(XTC)。另外，可使用陽離子脂質之市售製劑，諸如 LIPOFECTIN (包括DOTMA及DOPE，可得自於GIBCO/BRL)及脂質轉染胺(包含 DOSPA及DOPE，可得自於GIBCO/BRL)。

【0238】 其他適合之陽離子脂質揭示於以下文獻中：國際公開案第WO 09/086558號、第WO 09/127060號、第WO 10/048536號、第WO 10/054406號、第WO 10/088537號、第WO 10/129709號及第WO 2011/153493號；美國專利公開案第2011/0256175號、第2012/0128760號及第2012/0027803號；美國專利第8,158,601號；及Love等人,PNAS, 107(5), 1864-69, 2010。其他適合之胺基脂質包括具有替代脂肪酸基團及其他二烷基胺基基團之胺基脂質，包括烷基取代基不同(例如，N-乙基-N-甲基胺基-及N-丙基-N-乙基胺基-)的彼等胺基脂質。一般而言，具有較少飽和鹼基鏈之胺基脂質更容易定大小，尤其當複合物之大小出於過濾滅菌之目的而必須在約0.3微米以下時。可使用含有碳鏈長度處於C14至C22之範圍內的不飽和脂肪酸之胺基脂質。亦可使用其他支架來隔開胺基脂質之氨基與脂肪酸或脂肪烷基部分。

【0239】 在另一較佳實施例中，LNP包含具有根據專利申請案PCT EP2017/064066之式(III)的陽離子脂質。在此情況下，PCT/EP2017/064066之揭示內容亦以引用之方式併入本文中。

【0240】 在某些實施例中，本發明之胺基或陽離子脂質具有至少一個可質子化或去質子化基團，使得該脂質在等於或低於生理pH值之pH值(例如pH 7.4)下帶正電且在第二pH值下、較佳在等於或高於生理pH值時呈中性。固然，應理解隨pH值變化而添加或移除質子為平衡過程，且提及帶電或中性脂質係指主要物質之特性且不需要所存在之所有脂質均呈帶電或中性形式。本發明中不排除使用具有超過一個可質子化或可去質子化基團或具兩性離子性之脂質。在某些實施

例中，可質子化脂質具有處於約4至約11之範圍內的可質子化基團之pKa，例如約5至約7之pKa。

【0241】 陽離子脂質可構成粒子中所存在之總脂質的約20 mol%至約70 mol%或75 mol%，或者約45 mol%至約65 mol%，或者約20 mol%、25 mol%、30 mol%、35 mol%、40 mol%、45 mol%、50 mol%、55 mol%、60 mol%、65 mol%或約70 mol%。在另一實施例中，脂質奈米粒子包括以莫耳濃度計約25%至約75%之陽離子脂質，例如，以莫耳濃度計約20%至約70%、約35%至約65%、約45%至約65%、約60%、約57.5%、約57.1%、約50%或約40% (以脂質奈米粒子中之脂質的100%總莫耳數計)。在一個實施例中，陽離子脂質與核酸之比率為約3至約15，諸如約5至約13或約7至約11。

醫藥組合物

【0242】 在一些態樣中，本發明提供含有可轉譯化合物及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物。

【0243】 醫藥組合物能夠進行局部或全身投與。在一些態樣中，醫藥組合物能夠進行任何型式之投與。在某些態樣中，投與可藉由任何途徑，包括經靜脈內、經皮下、經肺、經肌肉內、經腹膜內、經皮膚、經口、吸入或經鼻投與。

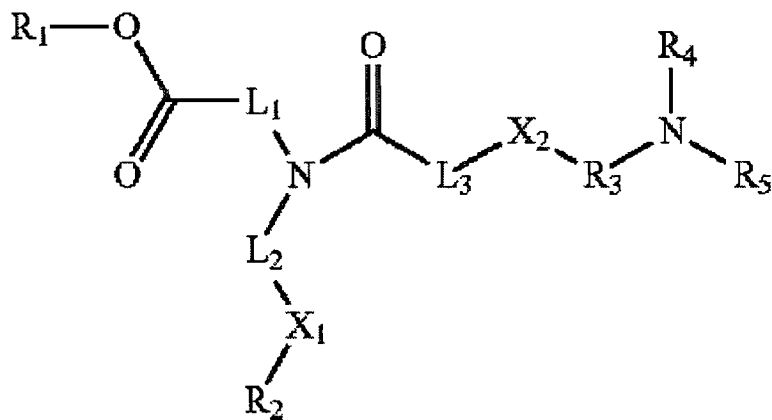
【0244】 本發明之實施例包括呈脂質調配物形式之含有可轉譯化合物之醫藥組合物。

【0245】 在一些實施例中，醫藥組合物可包含一或多種選自陽離子脂質、陰離子脂質、固醇、聚乙二醇化脂質及上述之任何組合的脂質。在一些實施例中，含有可轉譯化合物之醫藥組合物包含陽離子脂質、磷脂、膽固醇及聚乙二醇化脂質。

【0246】 在某些實施例中，醫藥組合物可能實質上不含脂質體。

【0247】 在其他實施例中，醫藥組合物可包括奈米粒子。

【0248】 用於遞送本發明之活性分子的脂質及脂質組合物的一些實例提供於WO/2015/074085中，該案以引用之方式整體併入本文中。在某些實施例中，該脂質為陽離子脂質。在一些實施例中，該陽離子脂質包含式II化合物：



式II，

其中R₁與R₂相同或不同，各自為直鏈或分支鏈烷基、烯基或炔基；L₁與L₂相同或不同，各自為具有至少五個碳原子之直鏈烷基，或與N形成雜環；X₁為鍵，或為--CO--O--，借此形成L₂--CO--O--R₂；X₂為S或O；L₃為鍵或低碳烷基；R₃為低碳烷基；R₄與R₅相同或不同，各自為低碳烷基。本文中亦描述式II化合物，其中L₃不存在，R₁及R₂各自由至少七個碳原子組成，R₃為伸乙基或伸正丙基，R₄及R₅為甲基或乙基，且L₁及L₂各自由具有至少五個碳原子之直鏈烷基組成。本文中亦描述式II化合物，其中L₃不存在，R₁及R₂各自由至少七個碳原子組成，R₃為伸乙基或伸正丙基，R₄及R₅為甲基或乙基，且L₁及L₂各自由具有至少五個碳原子之直鏈烷基組成。本文中亦描述式II化合物，其中L₃不存在，R₁及R₂各自由具有至少九個碳原子之烯基組成，R₃為伸乙基或伸正丙基，R₄及R₅為甲基或乙基，且L₁及L₂各自由具有至少五個碳原子之直鏈烷基組成。本文中亦描述式II化合物，其中L₃為亞甲基，R₁及R₂各自由至少七個碳原子組成，R₃為伸乙基或伸正丙基，R₄及R₅為甲基或乙基，且L₁及L₂各自由具有至少五個碳原子之直鏈烷基組成。本文中亦描述式II化合物，其中L₃為亞甲基，R₁及R₂各自由至少九個碳原子組成，

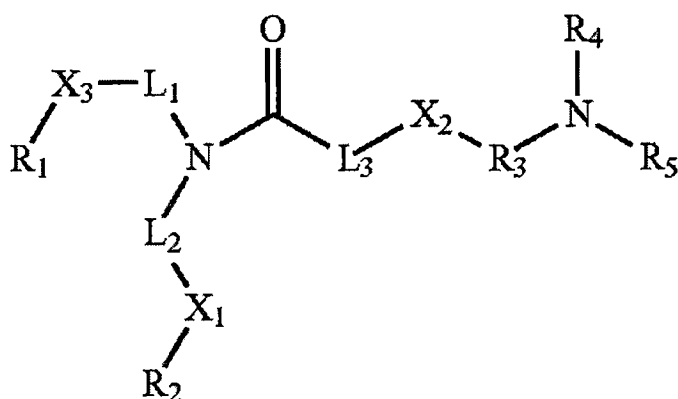
R_3 為伸乙基或伸正丙基， R_4 及 R_5 各自為甲基， L_1 及 L_2 各自自由具有至少七個碳原子之直鏈烷基組成。本文中亦描述式II化合物，其中 L_3 為亞甲基， R_1 由具有至少九個碳原子之烯基組成且 R_2 由具有至少七個碳原子之烯基組成， R_3 為伸正丙基， R_4 及 R_5 各自為甲基， L_1 及 L_2 各自自由具有至少七個碳原子之直鏈烷基組成。本文中亦描述式II化合物，其中 L_3 為亞甲基， R_1 及 R_2 各自自由具有至少九個碳原子之烯基組成， R_3 為伸乙基， R_4 及 R_5 各自為甲基， L_1 及 L_2 各自自由具有至少七個碳原子之直鏈烷基組成。

【0249】 在例示性實施例中，陽離子脂質包含選自由以下組成之群的化合物：ATX-001、ATX-002、ATX-003、ATX-004、ATX-005、ATX-006、ATX-007、ATX-008、ATX-009、ATX-010、ATX-011、ATX-012、ATX-013、ATX-014、ATX-015、ATX-016、ATX-017、ATX-018、ATX-019、ATX-020、ATX-021、ATX-022、ATX-023、ATX-024、ATX-025、ATX-026、ATX-027、ATX-028、ATX-029、ATX-030、ATX-031、ATX-032、ATX-081、ATX-095及ATX-126，或其醫藥學上可接受之鹽。

【0250】 在某些例示性實施例中，陽離子脂質包含ATX-002、ATX-081、ATX-095或ATX-126。

【0251】 在一些實施例中，陽離子脂質或其醫藥學上可接受之鹽可存在於脂質組合物中，包含脂質分子之奈米粒子或雙層。脂質雙層較佳進一步包含中性脂質或聚合物。該脂質組合物較佳包含液體介質。該組合物較佳進一步囊封本發明之可轉譯化合物。該脂質組合物較佳進一步包含本發明之可轉譯化合物及中性脂質或聚合物。該脂質組合物較佳囊封該可轉譯化合物。

【0252】 在其他實施例中，該陽離子脂質包含式III化合物：



IIIIII ,

其中 R_1 與 R_2 相同或不同，各自為由1至9個碳組成之直鏈或分支鏈烷基、由2至11個碳組成之烯基或炔基或膽固醇基； L_1 與 L_2 相同或不同，各自為由5至18個碳組成之直鏈伸烷基或伸烯基； X_1 為 $--CO--O--$ ，借此形成 $-L_2-CO--O--R_2$ ； X_2 為S或O； X_3 為 $--CO--O--$ ，借此形成 $-L_1-CO--O--R_1$ ； L_3 為鍵； R_3 為由1至6個碳組成之直鏈或分支鏈伸烷基；且 R_4 與 R_5 相同或不同，各自為氫或者由1至6個碳組成之直鏈或分支鏈伸烷基；或其醫藥學上可接受之鹽。在一個實施例中， X_2 為S。在另一實施例中， R_3 係選自伸乙基、伸正丙基或伸異丁基。在另一實施例中， R_4 及 R_5 分別為甲基、乙基或異丙基。在另一實施例中， L_1 與 L_2 相同。在另一實施例中， L_1 與 L_2 不同。在另一實施例中， L_1 或 L_2 由具有七個碳之直鏈伸烷基組成。在另一實施例中， L_1 或 L_2 由具有九個碳之直鏈伸烷基組成。在另一實施例中， R_1 與 R_2 相同。在另一實施例中， R_1 與 R_2 不同。在另一實施例中， R_1 及 R_2 各自由烯基組成。在另一實施例中， R_1 及 R_2 各自由烷基組成。在另一實施例中，烯基由單一雙鍵組成。在另一實施例中， R_1 或 R_2 由九個碳組成。在另一實施例中， R_1 或 R_2 由十一個碳組成。在另一實施例中， R_1 或 R_2 由七個碳組成。在另一實施例中， L_3 為鍵， R_3 為乙烯， X_2 為S，且 R_4 及 R_5 各自為甲基。在另一實施例中， L_3 為鍵， R_3 為伸正丙基， X_2 為S，且 R_4 及 R_5 各自為甲基。在另一實施例中， L_3 為鍵， R_3 為乙烯， X_2 為S，且 R_4 及 R_5 各自為乙基。

【0253】 如熟習此項技術者應瞭解，式II及式III化合物形成亦處於本發明之範疇內的鹽。除非另外指示，否則本文中提及式II及式III化合物應理解為包括提及其鹽。如本文中所採用之術語「鹽」表示與無機酸及/或有機酸形成之酸式鹽以及與無機鹼及/或有機鹼形成之鹼式鹽。另外，當式II或式III化合物含有諸如但不限於吡啶或咪唑之鹼性部分及諸如但不限於羧酸之酸性部分時，可能形成兩性離子(「內鹽」)且其包括在如本文中所使用之術語「鹽」內。該等鹽可為醫藥學上可接受(亦即，無毒、生理學上可接受)之鹽，但其他鹽亦適用。舉例而言，可藉由使式II或式III化合物與一定量(諸如等當量)之酸或鹼在諸如可使鹽沈澱之介質的介質中反應或在水性介質中反應繼而凍乾來形成式II或式III化合物之鹽。

【0254】 例示性例示性酸加成鹽包括乙酸鹽、己二酸鹽、海藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、檸檬酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡萄糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙磺酸鹽、富馬酸鹽、葡萄糖庚酸鹽、甘油磷酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基乙磺酸鹽、乳酸鹽、馬來酸鹽、甲磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸酸鹽、硝酸鹽、草酸鹽、果凍酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、水楊酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、磺酸鹽(諸如本文中所提及之彼等磺酸鹽)、酒石酸鹽、硫代氰酸鹽、甲苯磺酸鹽(亦稱為甲苯磺酸鹽)、十一酸鹽及其類似物。另外，舉例而言，以下文獻論述了一般被視為適於由鹼性醫藥化合物形成醫藥學上適用之鹽的酸：S. Berge等人, J. Pharmaceutical Sciences (1977) 66(1)1-19；P. Gould, International J. Pharmaceutics (1986) 33 201-217；Anderson等人, The Practice of Medicinal Chemistry (1996), Academic Press, New York；及The Orange Book (Food & Drug Administration, Washington, D.C.，見其網站)。此等揭示內容以引用之方式併入本文中。

【0255】 例示性鹼式鹽包括銨鹽、鹼金屬鹽(諸如鈉鹽、鋰鹽及鉀鹽)、鹼土金屬鹽(諸如鈣鹽及鎂鹽)、與有機鹼(例如有機胺，諸如苯基青黴素、二環己胺、海巴胺(用N,N-雙(去氫松香基)乙二胺形成)、N-甲基-D-葡萄糖胺、N-甲基-D-葡萄糖醯胺、第三丁胺)之鹽及與胺基酸(諸如精胺酸、離胺酸)之鹽及其類似物。鹼性含氮基團可用諸如低碳烷基鹵化物(例如，甲基、乙基、丙基及丁基氯化物、溴化物及碘化物)、二烷基硫酸酯(例如，二甲基、二乙基、二丁基及二戊基硫酸酯)、長鏈鹵化物(例如，癸基、月桂基、肉豆蔻基及硬脂基氯化物、溴化物及碘化物)、芳烷基鹵化物(例如，苯甲基及苯乙基溴化物)及其他試劑之試劑進行四級胺化。

【0256】 出於本發明之目的，所有此種酸及鹼鹽均意欲為本發明之範疇內的醫藥學上可接受之鹽，且所有酸及鹼鹽均被視為與相應化合物之游離形式等效。式II或式III化合物可呈非溶劑合物及溶劑合物形式(包括水合形式)存在。一般而言，出於本發明之目的，與醫藥學上可接受之溶劑(諸如水、乙醇及其類似物)之溶劑合物形式與非溶劑合物形式等效。式II或式III化合物及其鹽、溶劑合物可呈其互變異構形式形式(例如，作為醯胺或亞胺醚)存在。本文中預期所有此種互變異構形式均為本發明之一部分。

【0257】 本文中所描述之陽離子脂質化合物可與本發明之可轉譯化合物組合以形成微粒、奈米粒子、脂質體或微膠粒。欲藉由粒子、脂質體或微膠粒遞送之本發明之可轉譯化合物可呈氣體、液體或固體形式。陽離子脂質化合物及可轉譯化合物可與其他陽離子脂質化合物、聚合物(合成或天然)、界面活性劑、膽固醇、碳水化合物、蛋白質、脂質等組合，以形成粒子。此等粒子隨後可視情況與醫藥賦形劑組合以形成醫藥組合物。

【0258】 在某些實施例中，陽離子脂質化合物相對無細胞毒性。陽離子脂質化合物可為生物相容且生物可降解的。陽離子脂質可具有處於約5.5至約7.5之範

圍內、更佳介於約6.0與約7.0之間的pKa。其可經設計以具有介於約3.0與約9.0之間或介於約5.0與約8.0之間的所要pKa。

【0259】 含有陽離子脂質化合物之組合物可為30%至70%陽離子脂質化合物、0至60%膽固醇、0至30%磷脂及1%至10%聚乙二醇(PEG)。該組合物較佳為30%至40%陽離子脂質化合物、40%至50%膽固醇及10%至20% PEG。在其他較佳實施例中，該組合物為50%至75%陽離子脂質化合物、20%至40%膽固醇以及5%至10%磷脂及1%至10% PEG。該組合物可含有60%至70%陽離子脂質化合物、25%至35%膽固醇及5%至10% PEG。該組合物可含有多達90%陽離子脂質化合物及2%至15%輔助脂質。該調配物可為脂質粒子調配物，例如含有8%至30%化合物、5%至30%輔助脂質及0至20%膽固醇；4%至25%陽離子脂質、4%至25%輔助脂質、2%至25%膽固醇、10%至35%膽固醇-PEG及5%膽固醇-胺；或2%至30%陽離子脂質、2%至30%輔助脂質、1%至15%膽固醇、2%至35%膽固醇-PEG及1%至20%膽固醇-胺；或多達90%陽離子脂質及2%至10%輔助脂質，或甚至100%陽離子脂質。

【0260】 在一些實施例中，一或多種基於膽固醇之脂質係選自膽固醇、PEG化膽固醇及DC-膽固醇(N,N-二甲基-N-乙基甲醯胺基膽固醇)及1,4-雙(3-N-油基胺基-丙基)哌嗪。在一例示性實施例中，基於膽固醇之脂質為膽固醇。

【0261】 在一些實施例中，一或多種聚乙二醇化脂質，亦即經PEG修飾之脂質。在一些實施例中，一或多種經PEG修飾之脂質包含共價附接於具有C₆-C₂₀長度之烷基鏈的脂質的長度達至5 kDa之聚(乙)二醇鏈。在一些實施例中，經PEG修飾之脂質為經衍生化之神經醯胺，諸如N-辛醯基-神經鞘胺醇-1-[丁二醯基(甲氧基聚乙二醇)-2000]。在一些實施例中，經PEG修飾或PEG化之脂質為PEG化膽固醇或二肉豆蔻醯甘油(DMG)-PEG-2K。在一例示性實施例中，經PEG修飾之脂質為PEG化膽固醇。

【0262】 在其他實施例中，醫藥組合物可含有處於病毒或細菌載體內之寡聚化合物。

【0263】 本發明之醫藥組合物可包括如此項技術中已知的載劑、稀釋劑或賦形劑。醫藥組合物及方法之實例描述於例如Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A.R. Gennaro編, 1985)及Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 第21版(2005)中。

【0264】 用於醫藥組合物之賦形劑之實例包括抗氧化劑、懸浮劑、分散劑、防腐劑、緩衝劑、張力劑及界面活性劑。

【0265】 本發明之藥劑或醫藥調配物之有效劑量可為足以引起可轉譯分子在細胞中轉譯之量。

【0266】 治療有效劑量可為藥劑或調配物之足以引起治療效應的量。治療有效劑量可在一或多次單獨投藥中且藉由不同的途徑投與。如此項技術中將瞭解，治療有效劑量或治療有效量主要基於本發明之醫藥組合物中所含有之治療劑的總量而確定。一般而言，治療有效量足以達成對個體有意義之益處(例如，治療、調節、治癒、預防及/或改善GSD III)。舉例而言，治療有效量可為足以實現所要治療及/或預防效應之量。一般而言，投與有需要之個體的治療劑(例如，編碼AGL之可轉譯寡聚物)之量將視個體之特徵而定。該等特徵包括個體之病狀、疾病嚴重程度、一般健康狀況、年齡、性別及體重。一般熟習此項技術者將很容易便能夠視此等及其他相關因素而確定適當劑量。另外，可視情況採用客觀及主觀分析法以確定最佳劑量範圍。

【0267】 本文提供之方法涵蓋單次以及多次投與治療有效量之本文所描述之可轉譯化合物(例如，編碼AGL之可轉譯寡聚物)。包含編碼AGL之可轉譯化合物的醫藥組合物可以規律間隔投與，視個體病狀之性質、嚴重程度及程度(例如，個體GSD III疾病狀態及GSD III相關症狀之嚴重程度，及/或個體之AGL活性水準)

而定。在一些實施例中，治療有效量之本發明之可轉譯化合物(例如，編碼AGL之可轉譯寡聚物)可以定期間隔(例如，每年一次、每六個月一次、每四個月一次、每三個月一次、每兩個月一次、每個月一次)、兩週一次、每週一次、每天一次、一天兩次、一天三次、一天四次、一天五次、一天六次或持續定期地投與。

【0268】 在一些實施例中，本發明之醫藥組合物經調配，以使得其適用於延期釋放其中所含有之編碼AGL之可轉譯化合物。此種延續釋放組合物適宜地以延長之給藥間隔投與個體。舉例而言，在一個實施例中，本發明之醫藥組合物係一天兩次、每天一次或每隔一天一次投與個體。在一些實施例中，本發明之醫藥組合物係一週兩次、一週一次、每10天一次、每兩週一次、每28天一次、每月一次、每六週一次、每八週一次、每隔一個月一次、每三個月一次、每四個月一次、每六個月一次、每九個月一次或一年一次投與個體。本文亦涵蓋經調配用於積存投與(例如，皮下、肌肉內)以在延長時段內遞送或釋放編碼AGL之可轉譯化合物的醫藥組合物。較佳將所採用之延期釋放方式與對編碼AGL之可轉譯化合物進行的修飾組合以增強穩定性。

【0269】 在一些實施例中，在投與後，治療有效劑量可導致AGL之血清或血漿水準為1-1000 pg/ml或1-1000 ng/ml或1-1000 µg/ml或更高。

【0270】 在一些實施例中，投與治療有效劑量之本發明之包含可轉譯分子之組合物可引起所治療個體之肝臟AGL蛋白水準增加。在一些實施例中，投與本發明之包含可轉譯分子之組合物導致肝臟AGL蛋白水準相對於治療之前個體中之基線AGL蛋白水準增加5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或95%。在某些實施例中，投與治療有效劑量之本發明之包含可轉譯分子的組合物將導致肝臟AGL水準相對於治療之前個體中之基線肝臟AGL水準有所增加。在一些實施例中，肝臟AGL水準相對於基線肝臟AGL水準之增加將為至少5%、10%、20%、30%、40%、50%、100%、200%或更多。

【0271】 在一些實施例中，當定期投與時，治療有效劑量導致肝臟中之AGL表現與治療之前的基線水準相比有所增加。在一些實施例中，投與治療有效劑量之本發明之包含可轉譯分子之組合物引起所治療個體之肝臟中的AGL蛋白表現量為或超過約10 ng/mg、約20 ng/mg、約50 ng/mg、約100 ng/mg、約150 ng/mg、約200 ng/mg、約250 ng/mg、約300 ng/mg、約350 ng/mg、約400 ng/mg、約450 ng/mg、約500 ng/mg、約600 ng/mg、約700 ng/mg、約800 ng/mg、約900 ng/mg、約1000 ng/mg、約1200 ng/mg或約1500 ng/mg總蛋白質。

【0272】 在一些實施例中，投與治療有效劑量之包含編碼AGL之可轉譯寡聚物的組合物將導致選自以下之標記中的一或多者之水準降低：丙胺酸轉胺酶(ALT)、天冬胺酸轉胺酶(AST)、鹼性磷酸酶(ALP)、肌酸磷酸激酶(CPK)、糖原及極限糊精(亦即由糖原水解產生之低分子碳水化合物)。

【0273】 在一些實施例中，當定期投與時，治療有效劑量引起生物樣品中之ALT、AST、ALP及/或CPK水準降低。在一些實施例中，投與治療有效劑量之本發明之包含可轉譯分子的組合物引起生物樣品(例如，血漿或血清樣品)中之ALT、AST、ALP及/或CPK水準與治療之前的基線ALT、AST、ALP及/或CPK水準相比降低至少約5%、至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約55%、至少約60%、至少約65%、至少約70%、至少約75%、至少約80%、至少約85%、至少約90%或至少約95%。在一些實施例中，生物樣品係選自血漿、血清、全血、尿液或腦脊液。

【0274】 在某些例示性實施例中，當定期投與時，治療有效劑量引起血清或血漿樣品中之ALT水準有所降低，例如，如以ALT活性單位/公升(U/l)所量度。在一些實施例中，投與治療有效劑量之本發明之包含可轉譯分子的組合物引起生物樣品(例如，血漿或血清樣品)中之ALT水準與治療之前的基線ALT水準相比

降低至少約5%、至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約55%、至少約60%、至少約65%、至少約70%、至少約75%、至少約80%、至少約85%、至少約90%或至少約95%。在一例示性實施例中，投與治療有效劑量之本發明之包含可轉譯分子的組合物引起生物樣品(例如，血漿或血清樣品)中之ALT水準與治療之前的基線ALT水準相比降低至少約50%。在另一例示性實施例中，ALT水準係在空腹之後，例如在空腹6、8、10、12、18或24小時之後量測。

【0275】 在其他例示性實施例中，當定期投與時，治療有效劑量引起血清或血漿樣品中之AST水準有所降低，例如，如以AST活性單位/公升(U/l)所量度。在一些實施例中，投與治療有效劑量之本發明之包含可轉譯分子的組合物引起生物樣品(例如，血漿或血清樣品)中之AST水準與治療之前的基線AST水準相比降低至少約5%、至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約55%、至少約60%、至少約65%、至少約70%、至少約75%、至少約80%、至少約85%、至少約90%或至少約95%。在一例示性實施例中，投與治療有效劑量之本發明之包含可轉譯分子的組合物引起生物樣品(例如，血漿或血清樣品)中之AST水準與治療之前的基線AST水準相比降低至少約50%。在另一例示性實施例中，AST水準係在空腹之後，例如在空腹6、8、10、12、18或24小時之後量測。

【0276】 ALT、AST、ALP及/或CPK水準之量測可使用此項技術中已知的任何方法，例如使用Fuji Dri-Chem Clinical Chemistry分析儀FDC 3500，如Liu等人, 2014, *Mol Genet and Metabolism* 111: 467-76中所描述來進行。

【0277】 在其他例示性實施例中，當定期投與時，治療有效劑量引起生物樣品中之糖原水準降低。在一些實施例中，投與治療有效劑量之本發明之包含可轉譯分子的組合物引起生物樣品(例如，肝臟樣品)中之糖原積聚與治療之前的基

線糖原水準相比降低至少約5%、至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約55%、至少約60%、至少約65%、至少約70%、至少約75%、至少約80%、至少約85%、至少約90%或至少約95%。在一些實施例中，生物樣品為選自肝臟、心臟、隔膜、四頭肌及腓腸肌之器官的一部分。在一例示性實施例中，生物樣品為肝臟切片，例如肝細胞切片。

【0278】 在其他例示性實施例中，當定期投與時，治療有效劑量引起生物樣品中之侷限性糊精水準降低。在一些實施例中，投與治療有效劑量之本發明之包含可轉譯分子的組合物引起生物樣品(例如，肝臟樣品)中之極限糊精積聚與治療之前的基線極限糊精水準相比降低至少約5%、至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約55%、至少約60%、至少約65%、至少約70%、至少約75%、至少約80%、至少約85%、至少約90%或至少約95%。在一些實施例中，生物樣品為選自肝臟、心臟、隔膜、四頭肌及腓腸肌的器官之一部分。在一例示性實施例中，生物樣品為肝臟切片，例如肝細胞切片。在另一例示性實施例中，當定期投與時，治療有效劑量導致肝臟樣品中之極限糊精水準與治療之前的基線極限糊精水準相比降低至少50%、60%、70%或80%。

【0279】 在其他實施例中，當定期投與時，治療有效劑量延遲所治療個體之肝臟纖維化之發作。在一些實施例中，當定期投與時，治療有效劑量減緩罹患GSD III之個體的肝臟纖維化之發展或減少肝臟纖維化之量。

【0280】 活性劑(例如，編碼AGL之可轉譯寡聚物)在活體內之治療有效劑量可為約0.001至約500 mg/kg體重之劑量。舉例而言，治療有效劑量可為約0.001-0.01 mg/kg體重、或0.01-0.1 mg/kg或0.1-1 mg/kg或1-10 mg/kg或10-100 mg/kg。在一些實施例中，編碼AGL之可轉譯寡聚物係以約0.1至約10 mg/kg體重，例如約0.5至

約5 mg/kg、約1至約4.5 mg/kg或約2至約4 mg/kg範圍內之劑量提供。

【0281】 活性劑(例如,編碼AGL之可轉譯寡聚物)在活體內之治療有效劑量可為至少約0.001 mg/kg體重、或至少約0.01 mg/kg或至少約0.1 mg/kg或至少約1 mg/kg或至少約2 mg/kg或至少約3 mg/kg或至少約4 mg/kg或至少約5 mg/kg、至少約10 mg/kg、至少約20 mg/kg、至少約50 mg/kg或更大之劑量。在一些實施例中,編碼AGL之可轉譯寡聚物係以約0.1 mg/kg、約0.5 mg/kg、約1 mg/kg、約1.5 mg/kg、約2 mg/kg、約2.5 mg/kg、約3 mg/kg、約3.5 mg/kg、約4 mg/kg、約5 mg/kg或約6、7、8、9、10、15、20、25、50、75或100 mg/kg之劑量提供。

【0282】 除非另外陳述,否則本文所示之核鹼基序列自左至右為5'至3'。

轉染

【0283】 在一些實驗中,將可轉譯信使分子轉染至96孔盤中之Hepa1-6或AML12細胞中。根據製造商說明書將MessengerMAX轉染試劑(Thermo Fisher Scientific)用於全部轉染。其他適合細胞株包括HEK293及Hep3B細胞。

【0284】 例示性活體外轉染方案如下:

【0285】 在轉染之前至少8小時將肝細胞Hepa1-6細胞以5000個細胞/孔塗佈於96孔盤中。

【0286】 置換90 μ L含有10% FBS及非必需胺基酸之DMEM培養基,緊鄰開始轉染實驗之前添加90 μ L至96孔盤之各孔中。

【0287】 根據製造商之說明書製備MessengerMAX轉染試劑(Thermo Fisher Scientific)可轉譯分子複合物。

【0288】 將10 μ L複合物轉移至96孔盤中含有細胞之孔中。

【0289】 在所要時間點之後收集培養基且添加100 μ L新鮮培養基至各孔中。將培養基保持在-80°C下直至使用標準製造商方案對AGL進行ELISA分析。

【0290】 活體內轉染方案之實例如下:

【0291】 將可轉譯分子與奈米粒子一起調配。

【0292】 經由標準靜脈內注射將奈米粒子調配之可轉譯分子(1 mg/kg)注射至BL57BL/c小鼠(4-6週齡)之側尾靜脈中。

【0293】 在注射後之適合時間收集約50 μ L血液於經肝素塗佈之微離心管中。

【0294】 在4°C下以3,000 $\times$ g離心10分鐘。

【0295】 將上清液(血漿)轉移至新鮮微離心管中。將血漿保持在-80°C下直至使用標準製造商方案對AGL進行ELISA分析。

奈米粒子調配物

【0296】 可在含有mRNA之乙醇/水性緩衝液中使用適當體積之脂質來製備含有mRNA之脂質奈米粒子。Nanossemblr微流體裝置可用於此目的，隨後進行下游處理。舉例而言，為了製備奈米粒子，可將所要量之靶mRNA溶解至5 mM檸檬酸緩衝液(pH 3.5)中。脂質可以充足莫耳比溶解於乙醇中。構成脂質之莫耳百分比比率可為例如50%可離子化脂質、7% DSPC(1,2-二硬脂醯基-sn-甘油-3-磷酸膽鹼；Avanti Polar Lipids)、40%膽固醇(Avanti Polar Lipids)及3% DMG-PEG(1,2-二肉豆蔻醯基-sn-甘油，甲氧基聚乙二醇，PEG鏈分子量：2000；NOF America Corporation)。隨後，可在微流體裝置(Precision NanoSystems)中將脂質與mRNA溶液以1:3之流量比率(乙醇:水性相)合併。總合併流速可為12 mL/min。可形成脂質奈米粒子，且隨後藉由以下方式對其進行純化：在透析裝置(Float-a-lyzer, Spectrum Labs)中使用磷酸鹽緩衝液隔夜透析，隨後使用Amicon Ultra-15離心過濾(器(Merck Millipore)濃縮。粒度可藉由動態光散射(ZEN3600, Malvern Instruments)來測定。可藉由以下方式計算「囊封」效率：在添加RiboGreen(Molecular Probes)至LNP漿液後測定藉由螢光量測之未囊封mRNA含量(F_i)；隨後，將該值與在藉由1% Triton X-100溶解LNP後獲得的總mRNA含量(F_t)比較，其中「囊封」之百分比= $(F_t - F_i) / F_t \times 100$ 。囊封可指mRNA包括在奈米

粒子中，無關於形式。

In-Cell Western

【0297】 使用96孔膠原蛋白盤將細胞以適當密度接種於DMEM/FBS培養基中。在最佳匯合下，用稀釋於轉染試劑混合物(MessengerMax及Opti-MEM)中之靶mRNA轉染細胞。將細胞置於CO₂培育器中且使其生長。在所要時間點，移除培養基且將細胞固定於4%新鮮PFA中20分鐘。隨後，移除固定劑且使細胞在TBST中滲透5分鐘若干次。當滲透洗滌完畢時，將細胞與阻斷緩衝液一起培育45分鐘。隨後添加初級抗體且在室溫下培育1小時。隨後，將細胞於TBST中洗滌若干次，且隨後與稀釋於阻斷緩衝液中且含有CellTag 700染色劑之二級抗體一起培育1小時。結束時，將細胞於TBST中洗滌若干次，隨後於TBS中進行最後一次洗滌。隨後，使用Licor偵測系統對盤進行成像，且將資料針對由CellTag 700標記之細胞的總數進行標準化。

生成Tail PCR產物

【0298】 可使用含有各mRNA表現構築體之質體DNA(10 ng)以依據製造商之說明書在含2X KAPA HiFi PCR混合物(KR0370)之50 µl PCR反應中生成polyA尾120 PCR產物。隨後可在來自Thermo Fisher Scientific之2%凝膠上檢查產物，且基於低分子量梯級(Thermo Fisher Scientific, 10068-013)之強度進行大致定量，並且用Qiagen PCR純化套組加以清潔且再懸浮於50 ul水中。

用於合成之活體外轉錄(IVT)

【0299】 以下方案係用於使用NEB HiScribe T7 RNA聚合酶試劑之200 µl IVT反應，該反應將產生約1 mg RNA。需要時藉由對個別100 mM NTP儲備(ATP、GTP、CTP及UTP核苷酸，或經化學修飾之對應物)進行解凍並且將其彙集在一起來製備2.5X NTP混合物。對於IVT反應，將約2-4 µg模板用於200 µl反應。藉由吸移將10X IVT反應緩衝液、2.5X dNTP混合物、模板DNA及T7 RNA聚合酶充

分混合並且在37°C下培育4小時。為了使DNA模板降解，依序用700 μ l不含核酸酶之水及10X DNA酶I緩衝液稀釋IVT反應，且向IVT混合物中添加20 μ l不含RNA酶之DNA酶I，並且在37°C下培育15分鐘。隨後藉由Qiagen RNeasy Maxi管柱，根據製造商之說明書來純化經稀釋(至1 ml)及DNA酶處理之反應物，其中在不含RNA酶之水中進行最終溶析。隨後藉由紫外光吸收率對經純化之RNA進行定量，其中A260/A280應為約1.8至2.2，視所使用之再懸浮緩衝液而定。

IVT RNA之酶促加帽

【0300】 對於酶促加帽，可使用適於處理達至1 mg IVT轉錄物之NEB一步式加帽及2'O-甲基化反應之50X放大型式。基於假定轉錄物長度將短達100 nt，推薦10 μ g RNA用於20 μ l反應。然而，更高受質:反應物體積對於轉錄物為可接受的，其長度一般可能更長(約300-600 nt)。在起始加帽反應之前，在65°C下使RNA變性5分鐘，隨後急冷以脫除任何二級構形。對於總計1 ml加帽反應，使用含1 mg變性RNA之700 μ l不含核酸酶之水連同100 μ l (10X)加帽緩衝液，將50 μ l (10 mM) GTP、50 μ l (4 mM) SAM、50 μ l (10 U/ μ l)牛痘加帽酶及50 μ l mRNA帽2'-O-甲基轉移酶(50 U/ μ l)合併，且在37°C下培育1小時。使用不含RNA酶之水來溶析所得經封端之mRNA，在RNeasy管柱上進行再純化，藉由nanodrop進行定量。在變性及急冷以移除二級結構之後，亦藉由在變性凝膠中運作500 ng經純化之產物/泳道而在凝膠上檢視mRNA。

實例

實施例1：參考可轉譯分子534.

【0301】 在此實施例中，製造參考可轉譯分子534且用於表現人類野生型澱粉- α -1,6-葡萄糖苷酶、4- α -葡聚糖轉移酶(AGL)。可轉譯分子包含5'帽(7mGpppG)、TEV之5' UTR、Kozak序列、WT AGL CDS (SEQ ID NO: 1)、爪蟾 β -球蛋白之3' UTR及由114個A組成之Poly(A)尾區(亦即「Poly(A) 114尾區」)。參考可轉譯分子進

一步包含緊鄰AGL CDS下游之SEQ ID NO: 40之序列。此參考可轉譯分子用N¹-甲基假尿苷替代尿苷而合成。

【0302】 此參考可轉譯分子之結構之詳情如下：SEQ ID NO: 3之菸草蝕刻病毒(TEV) 5' UTR、SEQ ID NO: 4之Kozak序列、SEQ ID NO: 5之爪蟾β-球蛋白(XBG) 3' UTR及SEQ ID NO: 6之Poly(A) 114尾。

【0303】 以下實施例中之可轉譯分子可用5'帽作為m⁷GpppGm帽來合成。以下實施例中之可轉譯分子可含有5'-UTR (例如TEV (SEQ ID NO: 3)之5' UTR)、轉譯起始序列(例如SEQ ID NO: 4之Kozak序列)、SEQ ID NO: 40之序列、3' UTR (例如爪蟾β-球蛋白(SEQ ID NO: 5)之3' UTR)及poly(A)尾(例如SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 38或SEQ ID NO: 39之polyA尾)。

實施例2：編碼AGL之可轉譯分子。

【0304】 在此實施例中製備可轉譯分子522-533、546、730-740及1783-1784，且用於表現人類澱粉-α-1,6-葡萄糖苷酶、4-α-葡聚糖轉移酶(AGL)，其有利地增加轉譯效率。此等表現人類澱粉-α-1,6-葡萄糖苷酶、4-α-葡聚糖轉移酶(AGL)之可轉譯分子展現出適用於改善或治療GSD III之方法中的活性。此等可轉譯分子包含5'帽(7mGpppG)、TEV之5' UTR、Kozak序列、AGL CDS及爪蟾β-球蛋白之3' UTR。可轉譯分子522-533、546及1783-1784進一步包含Poly(A) 114尾區。可轉譯分子730進一步包含Poly(A) 100尾區，而可轉譯分子731-740進一步包含Poly(A) 110尾區。可轉譯分子522-533、546、730-740及1783-1784進一步包含緊鄰AGL CDS下游之SEQ ID NO: 40之序列。兩個額外的可轉譯分子，亦即2258及2259，分別與546及1783相同，不同之處在於其含有Poly(A) 100尾區而非Poly(A) 114尾區。1783及2259之編碼序列可視情況經修飾以含有12個核苷酸差異，如SEQ ID NO: 45中所示。此實施例中描述之可轉譯分子係用N¹-甲基假尿苷替代尿苷而合成。

【0305】 各可轉譯分子中之AGL CDS由以下序列組成：

分子	AGL CDS
522	SEQ ID NO: 7
523	SEQ ID NO: 8
524	SEQ ID NO: 9
525	SEQ ID NO: 10
526	SEQ ID NO: 11
527	SEQ ID NO: 12
528	SEQ ID NO: 13
529	SEQ ID NO: 14
530	SEQ ID NO: 15
531	SEQ ID NO: 16
532	SEQ ID NO: 17
533	SEQ ID NO: 18
546及2258	SEQ ID NO: 19
730	SEQ ID NO: 20
731	SEQ ID NO: 21
732	SEQ ID NO: 22
733	SEQ ID NO: 23
734	SEQ ID NO: 24
735	SEQ ID NO: 25
736	SEQ ID NO: 26
737	SEQ ID NO: 27
738	SEQ ID NO: 28
739	SEQ ID NO: 29
740	SEQ ID NO: 30
1783及2259	SEQ ID NO: 31
1784	SEQ ID NO: 32

【0306】 此實施例之可轉譯分子在AML12及C2C12細胞中轉譯以產生人類AGL。

實施例3：基於爪蟾β-球蛋白3'UTR之轉譯增強子.

【0307】 此實施例中顯示用於增強可轉譯分子之轉譯效率之3' UTR序列的結構。

【0308】 SEQ ID NO: 33-37中所示之鹼基序列為可轉譯分子之部分，其可在功能上對應於爪蟾β-球蛋白之3'-UTR。完整的可轉譯分子包含以下序列上游的5'帽(m7GpppGm)、5'-UTR及編碼區(CDS)，以及以下序列下游的polyA尾，其各自

對應於天然人類mRNA之結構。如以上所示，可視情況使用Kozak序列。因此，併入以下片段之可轉譯分子可具有增強之轉譯效率。爪蟾 β -球蛋白基因序列示於登錄號NM_001096347.1中。

實施例4：人類初代肝細胞中之AGL表現

【0309】 在此實施例中，用經密碼子優化之mRNA分子546、1783及1784轉染人類初代肝細胞。在轉染後6、24、48及72小時藉由In-Cell Western™量測AGL蛋白表現。mRNA序列相較於未處理之對照(「unt」)之表現示於圖5中。

實施例5：野生型小鼠中AGL蛋白表現之活體內分析

【0310】 在此實施例中，對野生型C57BL/6小鼠注射經脂質奈米粒子調配之人類AGL mRNA。注射後6小時將小鼠處死。自小鼠取得肝活組織檢驗樣品，且分析肝勻漿中之人類及小鼠AGL蛋白表現。圖6顯示來自各種mRNA分子之人類AGL蛋白的異位表現。圖7顯示小鼠AGL蛋白含量，表明小鼠AGL蛋白在經處理之小鼠中的內源表現量相似。如圖6及7所示，可轉譯分子546.7與可轉譯分子546具有相同的鹼基序列，但用5-甲氧基尿苷而非N¹-甲基假尿苷替代尿苷而合成。

實施例6：mRNA處理減輕GSD3小鼠中之糖原積聚

【0311】 在此實施例中，用媒劑或ATX2脂質奈米粒子調配之可轉譯分子546處理AGL敲除小鼠。用媒劑(「VEH」)處理之基因敲除小鼠的肝臟顯示顯著至嚴重肝細胞空泡形成及中度至顯著肝細胞內糖原積聚增加(圖8)。相比之下，用ATX2脂質奈米粒子調配之可轉譯分子546處理之基因敲除小鼠的肝臟僅具有輕度至中度肝細胞空泡形成及僅輕度至中度肝細胞內糖原積聚增加(圖9)。基於此實施例中顯示之組織病理學結果，與用媒劑處理之KO小鼠相比，用mRNA處理之基因敲除小鼠的肝臟中肝細胞空泡形成及糖原積聚的嚴重程度似乎有所降低。

實施例7：其他表現AGL之可轉譯分子

【0312】 分別用另外修飾的經密碼子優化之人類AGL編碼序列設計四種額外的可轉譯分子，亦即1970、1987、SD1及SD2，其分別示於SEQ ID NO: 41、42、43及44中。可轉譯分子1970、1987、SD1及SD2進一步包含5'帽(7mGpppG)、TEV之5' UTR、Kozak序列、緊鄰編碼序列下游之SEQ ID NO: 40之序列、爪蟾 β -球蛋白之3' UTR及Poly(A)尾區(例如poly(A) 100、110或114尾區)。此等可轉譯分子可視情況用N¹-甲基假尿苷或5-甲氧基尿苷替代尿苷來合成。

【0313】 本文中明確提及之所有公開案、專利及文獻均出於所有目的以引用之方式併入。

【0314】 應理解，本發明不限於所描述之特定方法、方案、材料及試劑，因為此等因素可能變化。亦應理解，本文中所使用之術語僅出於描述特定實施例之目的，而不意欲限制本發明之範疇，本發明之範疇將由所附申請專利範圍涵蓋。

【0315】 必須指出，除非上下文另外明確指出，否則如本文中及所附申請專利範圍中所使用，單數形式「一」及「該」包括複數個參考物。同樣，術語「一」、「一或多」及「至少一」在本文中可互換使用。亦應指出，術語「包含」、「含有」、「包括」及「具有」可互換使用。

【0316】 在無更詳細描述之情況下，咸信熟習此項技術者可基於以上描述而將本發明利用至其最大程度。因此，以下特定實施例應被視為僅具說明性，且無論如何均不以任何方式限制本發明之其餘部分。

【0317】 本說明書中所揭示之所有特徵均可以任何組合形式加以組合。本說明書中所揭示之各特徵均可替換為服務於相同、等效或類似目的之替代特徵。

序列表

<110>	Ultragenyx Pharmaceutical Inc. Tachikawa, Kiyoshi Perez-Garcia, Carlos Gustavo Chivukula, Padmanabh Bhaskaran, Hari Prakash Cobaugh, Christian W. Daugherty, Sean Christopher	
<120>	用於 III 型糖原貯積病之治療劑	
<130>	ULPI-041/01W0 315613-2474	
<150>	US 62/513,350	
<151>	2017-05-31	
<160>	45	
<170>	PatentIn 第 3.5 版	
<210>	1	
<211>	4599	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	一致人類 AGL 編碼序列	
<400>	1	
	augggacaca guaaacagau ucgaauuuua cuucugaacg aaauggagaa acuggaaaag	60
	accucucuca gacuugaaca aggguaugag cuacaguucc gauuaggccc aacuuuacag	120
	ggaaaagcag uuaccgugua uacaaaauac ccuuuuccug gagaaacauu uauuagagaa	180
	aaauuccguu cucuggauug ggaaaaucca acagaaagag aagaugauuc ugauaaauac	240
	uguaaacuua aucugcaaca aucugguuca uuucaguauu auuuccuua aggaaaugag	300
	aaaaguggug gagguuacau aguuguggac ccuuuuuac guguuggugc ugauaaucan	360
	gugcuacccu uggacugugu uacucuucag acuuuuuag cuaaguguuu gggaccuuuu	420

gaugaauggg aaagcagacu uaggguugca aaagaaucag gcuacaacau gauucauuuu	480
accccauugc agacucuugg acuaucuaagg ucaugcuacu cccuugccaa ucaguuagaa	540
uuaaauccug acuuuucaag accuaauaga aaguauaccu ggaauaugu uggacagcua	600
guggaaaaau uaaaaaagga auggaauuu auuuguauua cugauguugu cuacaaucau	660
acugcugcua auaguaaaug gauccaggaa cauccagaau gugccuauaa ucuugugaa	720
ucuccacacu uaaaaccugc cugggucuua gacagagcac uuuggcguu cuccugugau	780
guugcagaag ggaauacaa agaaaaggga auaccugcuu ugauugaaaa ugaucaccau	840
augaauucca uccgaaaaau aaauugggag gauauuuuuc caaagcuua acucugggaa	900
uuuuuccaag uagaugucaa caaagcgguu gagcauuua gaagacuucu uacacaagaa	960
aauaggcgag uaaccaaguc ugauccaaac caacaccuua cgauuuauca agauccugaa	1020
uacagacggu uuggcuguac uguagauaug aacauugcac uaacgacuuu cauaccacau	1080
gacaaggggc cagcagcaau ugaagaauugc uguaaauuggu uucauaaaag aauggaggaa	1140
uuaaaauucag agaagcaucg acucauuuac uaucaucagg aacaggcagu uaaaugccuu	1200
uugggaaaug uguuuuuga acgacuggcu ggccaugguc caaaacuagg accugucacu	1260
agaaagcauc cuuuaguua cagguuuuu acuuucccau uugaagagau agacuucucc	1320
auggaagaau cuaugauuca ucugccaaau aaagcuuguu uucugauggc acacaugga	1380
uggguaaugg gagaugauc ucuucgaaac uuugcugaac cgguucaga aguuuaccua	1440
aggagagaac uuauuugcug gggagacagu guaaaauac gcuaugggaa uaaaccagag	1500
gacuguccuu aucucugggc acacaugaaa aaauacacug aaauaacugc aacuuuuuuc	1560
cagggaguac gucuugauaa cugccacuca acaccucuuc acguagcuga guacauguug	1620
gaugcugcua ggaauuugca acccauuuu uauguaguag cugaacuguu cacaggaagu	1680
gaagaucugg acaaugucuu uguuacuaga cugggcuuu guuccuuau aagagaggca	1740

augagugcau auaauaguca ugaagagggc agauuaguuu accgauaugg aggagaaccu	1800
guuggauccu uuguucagcc cuguuugagg ccuuuaaugc cagcuauugc acaugcccug	1860
uuuauggaua uuacgcauga uaauagagugu ccuauugugc auagaucagc guaugaugcu	1920
cuaccaagua cuacaauugu uucuauggca uguugugcua guggaaguac aagaggcuau	1980
gaugaauuag ugccucauca gauuucagug guuucugaag aacgguuuua cacuaagugg	2040
aauccugaag cauugccuuc aaacacaggu gaaguuaauu uccaaagcgg cauuaugca	2100
gccaggugug cuaucaguua acuucaucag gagcuuggag ccaaggguuu uauucaggug	2160
uauguggauc aaguugauga agacauagug gcaguaacaa gacacucacc uagcauccau	2220
cagucuguug uggcuguauc uagaacugcu uucaggaauc ccaagacuuc auuuuacagc	2280
aaggaagugc cucaaauug caucccuggc aaaaugaag aaguaguucu ugaagcuaga	2340
acuauugaga gaaacacgaa accuuauagg aaggaugaga auucaaucaa uggaacacca	2400
gauaucacag uagaaaauag agaacauauu cagcuuaug aaaguaaaau uguuaaacia	2460
gcuggaguug ccacaaaagg gcccaaugaa uauauucaag aaauagaauu ugaaaacuug	2520
ucuccaggaa guguuauuau auucagaguu agucuugauc cacaugcaca agucgcuguu	2580
ggaauucuuc gaaaucaucu gacacaauc aguccucacu uuaaaucugg cagccuagcu	2640
guugacaaug cagauccuau auuaaaaaau ccuuuugcuu cucuugccuc cagauuaacu	2700
uuggcugagc uaaaucagau ccuuuaccga ugugaaucag aagaaaagga agauggugga	2760
gggugcuaug acauaccaa cuggucagcc cuuaauaug caggucuua agguuuauug	2820
ucuguauugg cagaaauaag accaaagaau gacuuggggc auccuuuuug uaauaaauug	2880
agaucuggag auuggaugau ugacuauguc aguaaccggc uuauuucacg aucaggaacu	2940
auugcugaag uugguaauug guugcaggcu auguucuucu accugaagca gaucccacgu	3000
uaccuuaucc cauguuacuu ugaugcuaua uuaauuggug cauauaccac ucuucugau	3060

acagcaugga agcagauguc aagcuuuguu cagaauuguu caaccuuugu gaaacaccuu	3120
ucauuggguu caguucaacu guguggagua ggaaaauucc cuucccugcc aaucuuuca	3180
ccugcccuaa uggauguacc uuauagguua aaugagauca caaaagaaaa ggagcaaugu	3240
uguguuucuc uagcugcagg cuuaccucau uuuucuuucug guauuuuccg cugcugggga	3300
agggauacuu uuauugcacu uagagguaua cugcugauua cuggacgcua uguagaagcc	3360
aggaauauua uuuuagcauu ugcggguacc cugaggcaug gacucauucc uaaucuacug	3420
ggugaaggaa uuuaugccag auacaauugu cgggaugcug ugugguggug gcugcagugu	3480
auccaggauu acuguaaaau gguuccaaau ggucuagaca uucucaaug cccaguuucc	3540
agaauguauc cuacagauga uucugcuccu uugccugcug gcacacugga ucagccauug	3600
uuugaaguca uacaggaagc aaugcaaaaa cacaugcagg gcuaucaguu ccgagaaagg	3660
aaugcugguc cccagauaga ucgaaacaug aaggacgaag guuuuauau aacugcagga	3720
guugaugaag aaacaggauu uguuuuugga ggaaauuguu ucaauugugg cacauggaug	3780
gauaaaaugg gagaaaguga cagagcuaga aacagaggaa ucccagccac accaagagau	3840
gggucugcug uggaauuugu gggccugagu aaauucugcug uucgcugguu gcuggaauua	3900
uccaaaaaaaa auauuuuucc uuaucaugaa gucacaguaa aaagacaugg aaaggcuaua	3960
aagguaucau augaugagug gaacagaaaa auacaagaca acuuugaaaa gcuauuucau	4020
guuuccgaag acccuucaga uuuaaaugaa aagcauccaa aucugguuca caaacguggc	4080
auauacaaag auaguuaugg agcuucaagu ccuuggugug acuaucagcu caggccuaau	4140
uuuaccauag caaugguugu ggccccugag cucuuuacua cagaaaaagc auggaaagcu	4200
uuggagauug cagaaaaaaaa auugcuuggu ccccuuggca ugaaaacuuu agauccagau	4260
gauaugguuu acuguggaau uuauagacaau gcauuagaca augacaacua caaucuugcu	4320
aaagguuuca auuaucacca aggaccugag uggcuguggc cuauugggua uuuucuuugu	4380

gcaaaaauau auuuuuccag auugaugggc ccggagacua cugcaaagac uauaguuuug 4440

guuaaaaaug uucuuucccg acauuanguu caucuugaga gaucuccuug gaaaggacuu 4500

ccagaacuga ccaaugagaa ugcccaguac uguccuuuca gcugugaaac acaagccugg 4560

ucaauugcua cuauucuuga gacacuuuau gauuuauag 4599

<210> 2

<211> 1532

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 一致人類 AGL 胺基酸序列

<400> 2

Met Gly His Ser Lys Gln Ile Arg Ile Leu Leu Leu Asn Glu Met Glu
1 5 10 15

Lys Leu Glu Lys Thr Leu Phe Arg Leu Glu Gln Gly Tyr Glu Leu Gln
20 25 30

Phe Arg Leu Gly Pro Thr Leu Gln Gly Lys Ala Val Thr Val Tyr Thr
35 40 45

Asn Tyr Pro Phe Pro Gly Glu Thr Phe Asn Arg Glu Lys Phe Arg Ser
50 55 60

Leu Asp Trp Glu Asn Pro Thr Glu Arg Glu Asp Asp Ser Asp Lys Tyr
65 70 75 80

Cys Lys Leu Asn Leu Gln Gln Ser Gly Ser Phe Gln Tyr Tyr Phe Leu
85 90 95

Gln Gly Asn Glu Lys Ser Gly Gly Gly Tyr Ile Val Val Asp Pro Ile

[illegible]

275					280					285						
Trp	Glu	Asp	Ile	Phe	Pro	Lys	Leu	Lys	Leu	Trp	Glu	Phe	Phe	Gln	Val	
290					295					300						
Asp	Val	Asn	Lys	Ala	Val	Glu	Gln	Phe	Arg	Arg	Leu	Leu	Thr	Gln	Glu	
305					310					315					320	
Asn	Arg	Arg	Val	Thr	Lys	Ser	Asp	Pro	Asn	Gln	His	Leu	Thr	Ile	Ile	
325					330					335						
Gln	Asp	Pro	Glu	Tyr	Arg	Arg	Phe	Gly	Cys	Thr	Val	Asp	Met	Asn	Ile	
340					345					350						
Ala	Leu	Thr	Thr	Phe	Ile	Pro	His	Asp	Lys	Gly	Pro	Ala	Ala	Ile	Glu	
355					360					365						
Glu	Cys	Cys	Asn	Trp	Phe	His	Lys	Arg	Met	Glu	Glu	Leu	Asn	Ser	Glu	
370					375					380						
Lys	His	Arg	Leu	Ile	Asn	Tyr	His	Gln	Glu	Gln	Ala	Val	Asn	Cys	Leu	
385					390					395					400	
Leu	Gly	Asn	Val	Phe	Tyr	Glu	Arg	Leu	Ala	Gly	His	Gly	Pro	Lys	Leu	
405					410					415						
Gly	Pro	Val	Thr	Arg	Lys	His	Pro	Leu	Val	Thr	Arg	Tyr	Phe	Thr	Phe	
420					425					430						
Pro	Phe	Glu	Glu	Ile	Asp	Phe	Ser	Met	Glu	Glu	Ser	Met	Ile	His	Leu	
435					440					445						
Pro	Asn	Lys	Ala	Cys	Phe	Leu	Met	Ala	His	Asn	Gly	Trp	Val	Met	Gly	

450						455										460
Asp	Asp	Pro	Leu	Arg	Asn	Phe	Ala	Glu	Pro	Gly	Ser	Glu	Val	Tyr	Leu	
465					470					475						480
Arg	Arg	Glu	Leu	Ile	Cys	Trp	Gly	Asp	Ser	Val	Lys	Leu	Arg	Tyr	Gly	
				485					490						495	
Asn	Lys	Pro	Glu	Asp	Cys	Pro	Tyr	Leu	Trp	Ala	His	Met	Lys	Lys	Tyr	
			500						505						510	
Thr	Glu	Ile	Thr	Ala	Thr	Tyr	Phe	Gln	Gly	Val	Arg	Leu	Asp	Asn	Cys	
		515						520							525	
His	Ser	Thr	Pro	Leu	His	Val	Ala	Glu	Tyr	Met	Leu	Asp	Ala	Ala	Arg	
		530					535					540				
Asn	Leu	Gln	Pro	Asn	Leu	Tyr	Val	Val	Ala	Glu	Leu	Phe	Thr	Gly	Ser	
545					550						555					560
Glu	Asp	Leu	Asp	Asn	Val	Phe	Val	Thr	Arg	Leu	Gly	Ile	Ser	Ser	Leu	
				565						570					575	
Ile	Arg	Glu	Ala	Met	Ser	Ala	Tyr	Asn	Ser	His	Glu	Glu	Gly	Arg	Leu	
			580						585						590	
Val	Tyr	Arg	Tyr	Gly	Gly	Glu	Pro	Val	Gly	Ser	Phe	Val	Gln	Pro	Cys	
			595					600						605		
Leu	Arg	Pro	Leu	Met	Pro	Ala	Ile	Ala	His	Ala	Leu	Phe	Met	Asp	Ile	
			610					615						620		
Thr	His	Asp	Asn	Glu	Cys	Pro	Ile	Val	His	Arg	Ser	Ala	Tyr	Asp	Ala	

				805					810						815		
Ile	Val	Lys	Gln	Ala	Gly	Val	Ala	Thr	Lys	Gly	Pro	Asn	Glu	Tyr	Ile		
			820					825					830				
Gln	Glu	Ile	Glu	Phe	Glu	Asn	Leu	Ser	Pro	Gly	Ser	Val	Ile	Ile	Phe		
		835					840					845					
Arg	Val	Ser	Leu	Asp	Pro	His	Ala	Gln	Val	Ala	Val	Gly	Ile	Leu	Arg		
	850					855						860					
Asn	His	Leu	Thr	Gln	Phe	Ser	Pro	His	Phe	Lys	Ser	Gly	Ser	Leu	Ala		
865					870					875					880		
Val	Asp	Asn	Ala	Asp	Pro	Ile	Leu	Lys	Ile	Pro	Phe	Ala	Ser	Leu	Ala		
			885					890						895			
Ser	Arg	Leu	Thr	Leu	Ala	Glu	Leu	Asn	Gln	Ile	Leu	Tyr	Arg	Cys	Glu		
		900						905					910				
Ser	Glu	Glu	Lys	Glu	Asp	Gly	Gly	Gly	Cys	Tyr	Asp	Ile	Pro	Asn	Trp		
	915						920					925					
Ser	Ala	Leu	Lys	Tyr	Ala	Gly	Leu	Gln	Gly	Leu	Met	Ser	Val	Leu	Ala		
	930					935					940						
Glu	Ile	Arg	Pro	Lys	Asn	Asp	Leu	Gly	His	Pro	Phe	Cys	Asn	Asn	Leu		
945					950					955					960		
Arg	Ser	Gly	Asp	Trp	Met	Ile	Asp	Tyr	Val	Ser	Asn	Arg	Leu	Ile	Ser		
			965					970					975				
Arg	Ser	Gly	Thr	Ile	Ala	Glu	Val	Gly	Lys	Trp	Leu	Gln	Ala	Met	Phe		

Arg Ser Gly Thr Ile Ala Glu Val Gly Lys Trp Leu Gln Ala Met Phe

Ile Tyr Ala Arg Tyr Asn Cys Arg Asp Ala Val Trp Trp Trp Leu

1145	1150	1155
Gln Cys Ile Gln Asp Tyr Cys Lys Met Val Pro Asn Gly Leu Asp		
1160	1165	1170
Ile Leu Lys Cys Pro Val Ser Arg Met Tyr Pro Thr Asp Asp Ser		
1175	1180	1185
Ala Pro Leu Pro Ala Gly Thr Leu Asp Gln Pro Leu Phe Glu Val		
1190	1195	1200
Ile Gln Glu Ala Met Gln Lys His Met Gln Gly Ile Gln Phe Arg		
1205	1210	1215
Glu Arg Asn Ala Gly Pro Gln Ile Asp Arg Asn Met Lys Asp Glu		
1220	1225	1230
Gly Phe Asn Ile Thr Ala Gly Val Asp Glu Glu Thr Gly Phe Val		
1235	1240	1245
Tyr Gly Gly Asn Arg Phe Asn Cys Gly Thr Trp Met Asp Lys Met		
1250	1255	1260
Gly Glu Ser Asp Arg Ala Arg Asn Arg Gly Ile Pro Ala Thr Pro		
1265	1270	1275
Arg Asp Gly Ser Ala Val Glu Ile Val Gly Leu Ser Lys Ser Ala		
1280	1285	1290
Val Arg Trp Leu Leu Glu Leu Ser Lys Lys Asn Ile Phe Pro Tyr		
1295	1300	1305
His Glu Val Thr Val Lys Arg His Gly Lys Ala Ile Lys Val Ser		

1475	1480	1485
Tyr Val His Leu Glu Arg Ser Pro Trp Lys Gly Leu Pro Glu Leu		
1490	1495	1500
Thr Asn Glu Asn Ala Gln Tyr Cys Pro Phe Ser Cys Glu Thr Gln		
1505	1510	1515
Ala Trp Ser Ile Ala Thr Ile Leu Glu Thr Leu Tyr Asp Leu		
1520	1525	1530
<210> 3		
<211> 129		
<212> RNA		
<213> 菸草蝕紋病毒		
<400> 3		
ucaacacaac auauacaaaa caaacgaauc ucaagcaauc aagcauucua cuucuaauugc	60	
agcaauuuuaa aucauuucuu uuaaagcaaa agcaauuuuc ugaaaauuuu caccuuuuac	120	
gaacgauag	129	
<210> 4		
<211> 6		
<212> RNA		
<213> 未知		
<220>		
<223> 科剎克序列		
<400> 4		
gccacc	6	
<210> 5		
<211> 158		
<212> RNA		
<213> 爪蟾屬		

<400> 5
cuagugacug acuaggau cu gguuaccacu aaaccagccu caagaacacc cgaauggagu 60

cucuaagcua cauaauacca acuuacacuu acaaaauguu gucccccaa auguagccau 120

ucguaucugc uccuaauaaa aagaaaguu cuucacau 158

<210> 6
<211> 114
<212> RNA
<213> 未知

<220>
<223> 聚(A) 114 尾

<400> 6
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 60

aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaa 114

<210> 7
<211> 4599
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 經密碼子優化之 AGL 編碼序列

<400> 7
augggacacu ccaaacagau ccggauacug cugcugaacg agauggaaaa gcuggaaaag 60

acucuaaucc ggcucgagca gggauacgag cugcaguucc gccuggggccc cacccuacaa 120

gggaaggccg ugaccgucua caccaacuac ccuuucccg gcgaaacuuu caaccgggag 180

aaguuccggu ccuugacug ggaaaacccg acugagcgcg aggacgacuc ggacaaauac 240

ugcaagcuga accuccagca gucgggcucu uucaauauu acuucuugca agggaacgag 300

aaguccggug gcggcuacau cgugguggac ccaauuuugc gcgugggggc ugacaaccac 360

gugcugccac	uggauugugu	gaccugcaa	accuuccugg	ccaagugccu	cggcccccuc	420
gacgaauogg	agucgcgccu	gagaguggcg	aaagagagcg	gauacaacau	gauucacuuc	480
acgccgcucc	aaacgcuggg	ucugagccgg	ucaugcuacu	cacuggcgaa	ccagcucgaa	540
cugaaccccg	auuucucccg	gccaaacagg	aaguacaccu	ggaacgacgu	gggacagcug	600
gucgagaagu	ugaagaagga	guggaacgug	aucuguauca	ccgacgucgu	guacaaccac	660
accgcugcaa	acucgaagug	gauccaggaa	cauccggaau	gugccuacaa	ccucgugaac	720
agcccgccacc	ugaagccugc	cuggguguug	gauagggcac	uguggagguu	cuccugugac	780
guggcagagg	gaaaguacaa	ggagaagggu	auucccgcac	ucaucgaaaa	cgaucaccac	840
augaauucga	ucagaaagau	uauucgggag	gauaucuucc	cuaagcugaa	gcugugggag	900
uucuuucaag	uugaugugaa	caaggcaguc	gaacaguuuu	ggcggcuguu	aaccaagaa	960
aaccgccgcg	ugaccaaguc	cgauccgaau	cagcaucuga	ccauaaucca	ggacccggaa	1020
uaccgccggu	uuggcugcac	cguggacaug	aacauugccc	ugacuaccuu	uaucggcau	1080
gauaagggcc	ccgccgcuaa	cgaagaaucc	ugcaacuggu	uccacaagag	gauggaggaa	1140
cugaacuccg	aaaagcauag	gcucauuuac	uaccaccagg	aacaggcagu	gaacugccug	1200
cuggggaacg	uguuucacga	gcgacuggcu	ggacacggac	cgaaguuaag	acccgugaca	1260
aggaagcacc	cacuggucac	uagauacuuc	accuucccau	uugaggaaa	cgacuucuca	1320
auggaggagu	cgaugaucca	cuugccuaac	aaggccugcu	uucucauggc	acauaacgga	1380
ugggucaugg	gcgacgaucc	ccuacggaau	uuugcagaac	caggcagcga	ggucuaccuu	1440
cggcggaac	ugauuugcug	ggcgacucc	gucaagcugc	gcuacggcaa	caagccugag	1500
gacugucccu	accuuugggc	acacaugaag	aaguacacug	aaauuacugc	gacauacuuc	1560
caaggagucc	gcuuagauaa	uugucacucc	accccgucgc	auguggcgga	guacaugcug	1620
gaugccgcaa	gaaaccucca	gccgaauuc	uacgugguag	cagagcuguu	caccgggagc	1680

gaggaccugg acaauguguu ugucacccgg cuggggau cuccucugau ccgggaggcc	1740
auguccgccu acaacucaca cgaggagggg agacuggugu accgcuacgg aggagaaccc	1800
gugggcagcu uugugcagcc uugccuccgg ccgcugaugc ccgcgauugc gcaugcucug	1860
uucauggaua ucacucacga uaacgagugc cccauugugc acagauccgc cuacgacgcc	1920
cuuccuucca caaccaucgu guccauggca ugcugcgccu ccggcuccac ucgggguuac	1980
gaugagcugg ugccacacca gauuuccgug guguccgaag aacgcuucua caccaagugg	2040
aacccggaag cucugccguc aaacaccgga gaagugaacu uccaguccgg gaucaucgca	2100
gcgcgcugug cuauuagcaa gcugcaccag gagcugggag ccaagggguu cauccagguc	2160
uauguggacc aggucgauga ggauaucguc gcugucacga gacacagccc gucuauccau	2220
caaagcgucg ugcccguguc ccggacugcg uuccggaacc cuaaaaccuc auucuauucc	2280
aaagaggugc cccagaugug caucccugga aagaucgaag aagucgugcu ggaagcccg	2340
accaucgagc ggaacaccaa gccguacagg aaggacgaaa acuccaucaa ugguacccu	2400
gacauuaccg uggaauacag agaacauauc cagcugaacg aguccaagau cgugaagcag	2460
gccggcgugg cgaccaaggg ucccaacgag uacauucagg aaauagaguu ugaaaaccug	2520
ucccccggaa gcgugaucau uuuccgggug ucccuggacc cgcaugcgca agucgcuguc	2580
ggaauucugc ggaauaccu cacccaauuc ucgccgcauu ucaagagugg uucccuggcg	2640
guggauaaug ccgauccgau ccugaagau cccuucgcu cccuggcauc gagacucacc	2700
cuggcggagu ugaaccagau ucuguaccgc ugcgaauccg aggaaaagga ggacggaggc	2760
gguugcuacg acaucccaa cugguccgca cuuaaguacg cagggcugca gggucuuaug	2820
agcgugcugg cagaaauucg cccuaagaac gauuugggac accccuucug caacaaccuc	2880
cgguccggag acuggaugau cgauuacgug ucgaacagac ugauuucgag auccggcacc	2940
auugccgagg ucggaaagug gcuucaggcc auguucuucu accugaagca gaucccgaga	3000

uaccugauuc ccugcuacuu cgacgcaauc cugaucgggg cguauaccac ucuucuggac	3060
acugccugga agcagauguc cagcuucgug caaaacggau ccaccuucgu caagcaucuu	3120
agccugggcu cagugcaguu gugcggagug ggaaaauucc cuagccuccc uauucuuuca	3180
ccggcgcuga uggacgugcc uuaccgccug aacgaaauca ccaaagagaa ggagcagugu	3240
ugcgugucgc uggccgcggg ucugccgcau uucuccuccg gcaucuuccg gugcugggga	3300
agggacaccu ucaucgcucu gaggggaauc cugcugauua ccgggcgcua cguggaagcu	3360
cggaacauca uccuggccuu cgcgggaacu cugcgccacg gccugauucc aaacuugcuu	3420
ggcgaaggca ucuacgcgcg cuacaacugc cgcgacgcgg ucugguggug gcuccagugc	3480
auucaagacu acugcaagau ggugccaaac ggccuggaca uccugaagug cccggugucg	3540
agaauguacc ccaccgacga uucugcgccc cugccggccg guacucuuga ccaaccucug	3600
uucgaaguga uccaggaagc aaugcagaag cacaugcagg gcauucaguu ccgggagcgc	3660
aacgcagggc cgcaauucga caggaacaug aaggacgaag gauucaacau caccgcggga	3720
guggacgaag agacuggcuu cgucuacggu ggaaaucggu ucaacugcgg gaccuggaug	3780
gacaagaugg gcgaaucaga ccgagcccgc aaccgcggaa uccugccac cccccgggau	3840
gggagcgccg uggagauugu gggacugagc aagagcgugc ugcgcuggcu gcuggaguug	3900
agcaagaaga acauuuuccc cuaucacgaa gugaccguga agcggcacgg aaaagcuau	3960
aaaguguccu acgacgagug gaacagaaag auccaggaca acuucgagaa gcuguuccac	4020
guguccgagg acccgucgga cuugaaugag aagcacccua accucgugca caagcgggga	4080
aucuacaagg acagcuacgg agcauccucg ccuuggugcg acuaucagcu gaggcccaac	4140
uucacuaucg caaugguggu ggccccagaa cuguucacua ccgaaaaggc cuggaaggca	4200
cuggagaucg cagagaaaaa gcugcugggc ccucugggca ugaaaacccu ggacccccgac	4260
gacauggugu acugcgggau cuacgauaac gcucuugaca augacaacua caaccuggcu	4320

aagggaauca acuaucacca gggccccgag uggcuguggc cgaucgguaa cuuccugcgc	4380
gccaagcugu acuuuucccg gcugaugggc ccugagacua ccgcaaagac gaucgugcug	4440
gucaagaacg ugcugucacg gcacuacgug caucuggaac ggagcccug gaagggguug	4500
cccgaacuga ccaacgaaaa cgcgcaguac uguccguucu cgugcgaaac ucaggccugg	4560
uccaucgcca cuauccucga aacucucuac gaccuguag	4599

- <210> 8
- <211> 4599
- <212> RNA
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> 經密碼子優化之 AGL 編碼序列

<400> 8	
augggacaua gcaacaaaau uaggauccuc cugcugaacg aaauggaaaa acuggaaaag	60
acgcuguuuc ggcuggaaca gggcuacgaa cuccaguuuc gccucgggcc aacgcugcaa	120
gggaaagcag ugaccgugua uacaaacuac ccuuuccug gagagacauu caauagggag	180
aaguuuagaa gcuuagacug ggaaaaucca accgaacgag aagaugacag cgauaaguau	240
ugcaagcuga aucugcaaca guccggaagu uuucaguacu acuuuuugca agggaacgaa	300
aagagcggcg gagguuauau ugugguggau ccauuuuuga gaguuggggc cgacaaccu	360
guacugccuc uugacugugu gacacugcaa acguuccugg ccaagugccu gggcccguuu	420
gaugaguggg aaagccguuu gcgcguggcc aaggaaucg gguacaacau gauccauuuu	480
accccacugc aaaccuuagg ccugucaagg agcuguuaca gucugccaa ccagcuggaa	540
cugaaucccg acuucucccg gccaaaauagg aaguacacgu ggaacgacgu ugccagcua	600
guggagaagu ugaagaagga guggaacguu auuugcauca cugacgucgu guauaaucac	660
acugccgcua auagcaaaug gauccaggaa cauccagagu gugccuauaa ccugguac	720

agcccgcauc ugaagccagc augggugcug gaccgggcgu uguggcgguu cucgugugac	780
guggccgaag gaaaguauaa ggagaagggu auuccggcuc ugauagagaa cgaccaucau	840
augaauucca ucaggaagau cauugggag gacaucuuc caaaguugaa gcugugggag	900
uucuucaag uggaugugaa caaggccgua gaacaguuuc gccgccuacu aaccaggaa	960
aauaggagag ucacaaaguc cgaucccaac caacaucuga ccauaauuca ggaccccgaa	1020
uaucgucgau uuggcugcac cguggauaug aacaucguu ugacaacuuu cauaccacac	1080
gacaaggguc cagccgccau ugaagagugu uguaacuggu uucacaaacg aauggaggag	1140
uugaacagug aaaagcaccg ccugaucaau uaucaucagg agcaggccgu gaacuguuug	1200
cuggggaug uguucuaua gaggcucgu ggucauggcc cuaagcuggg uccuguaaca	1260
agaaagcauc cauugugac gcgcuaauu acauucccau uugaggagau cgacuuuucg	1320
auggaagagu ccaugauuca ucucaccaac aaggccuguu uucugauggc ccacaacggc	1380
uggguuauagg gggaugauc guugagaaau uuugcggaac cagguucaga aguguaucug	1440
cgucgggagc ugauuuguug gggcgacucc gugaagcucc gcuaugggaa caagccugag	1500
gauuguccuu aucugugggc gcauauaag aaguauacag agaucacugc cacauuuuu	1560
cagggcgua ggcuggacaa uugucauagc accccgcuuc auguggcuga guauaugcug	1620
gacgcagcaa ggaaucugca gcccuaucug uauguggugg cggaacuguu uaccgggucc	1680
gaggaccugg acaauguauu uguaaccga uugggcaucu ccagccugau uagggaagca	1740
augagugcau acaacucaca cgaggagggg cggcugguuu aucgauaugg gggggaaccu	1800
gugggcagcu uuguacagcc augucuccg ccguugaugc cugccauugc ucaugcgcuc	1860
uuuauggaua uaacacauga caacgaangu ccaaucguuc auaggagugc uuacgacgcc	1920
cugccgagca caacgaucgu guccauggcc uguugugcaa guggcagcac acguggcuau	1980
gacgaauugg uacccacca aaauagcgug guuuccgagg agagguucua uacaaagugg	2040

aauccagagg cuuugcccuc gaacaccgga gaggucaacu uucaaucugg cauaauugcc	2100
gcucgcugcg ccauaucuaa guugcaucag gaacuggggcg cgaagggguu uauacaaguc	2160
uacguugacc aaguggauga ggacaucguu gcugucacgc ggcacucacc uaguaaucau	2220
caauccgugg uagcaguguc ucggacggcc uuuaagaaacc caaagacauc auuuuacucg	2280
aaagaagugc cucaaaugug uauaccuggc aaaauugaag aggugguccu ggaagcccgc	2340
acgauagaga ggaauacuaa gccguauaga aaggaugaaa auucuaucuaa cggcacuccg	2400
gauauuacag uagaaaucag agagcacauu caacuuaaug agucuaagau uguuaagcag	2460
gcugguguug caaccaaagg gccaaacgag uacauccagg agauugaauu ugaaaaucug	2520
ucaccgggcu ccgugaucuu cuuuagagua ucuuuggauc cacaugcuca agucgcuguu	2580
ggaauccuga gaaaccaucu gacacaauuu uccccacauu uuaagagcgg cagccuggcc	2640
guggacaacg cagacccaau ccugaagauc ccauuugcau ccugggcuuc ccgccugacu	2700
cuggcugagc ugaaccagau cuuguaucgc ugugaucug aagaaaaaga ggauggcgga	2760
ggcuguuauug acaucccaaa uuggagcgcc cugaaauaug ccggacucca aggccugaug	2820
uccguucugg ccgagauuag gccaaagaau gaucugggac acccauuuug uaacaacuug	2880
cggucuggag acuggaugau cgacuauguc agcaaccgcc ugauaagcag auccgguauc	2940
aucgcugaag ucggaaaauug gcugcaggcu auguuuuucu auuugaagca gauuccgaga	3000
uauuugaucc ccuguuauuu ugaugccauu cugauuggug cuuauacuac ccugcuggau	3060
accgcuugga aacagaugag uagcuuuguc caaauggcu ccaccuucgu aaagcaucug	3120
ucgcugggcu ccgugcaauu guguggcguc gggaaguucc cuagccugcc aauccgucc	3180
ccugcucuga uggacgugcc uuaucgccug aacgagauua cgaaggaaaa ggaacagugu	3240
ugcgugucac ucgcugcugg gcugccacac uuuuuucug gaauuuuucg guguuggggg	3300
cgggacaccu uuauugcccu gaggggcauu cugcugauua ccggccgcua ugucgaggcu	3360

aggaacauua uccuggcuuu cgcggguacc cuucggcacg gacucauacc caaccuccug	3420
ggagaaggaa ucuaugcacg guauaacugu cgggacgcag uuugguggug guugcagugu	3480
auucaagauu auugcaagau ggucccgaac ggacuggaca uacugaagug cccagugucc	3540
cggauguauc caacugacga cuccgcacca cugcccgug ggacacuuga ccagccauug	3600
uuugaaguua uucaggaagc uaugcagaag cauaugcagg gaauucagu uagggagaga	3660
aacgcuggac cccagauuga ccguaacaug aaggauagg gguuuacau uaccgcggga	3720
guggacgaag agacuggcuu cgucuauggu ggcaaucggu ucaacugcgg caccuggaug	3780
gacaaaugg gcgaaagcga uagagcucga aauaggggca ucccagcaac accacgggau	3840
ggcucugccg uggagauugu gggccugucu aagagcgag uucggugguu guuggaacuc	3900
agcaagaaga acauuuuucc auaccauga guuacaguga agcggcaugg gaaggccauc	3960
aagguuucuu acgacgaug gaaucggaag auccaggaua acuucgagaa acuguuucuu	4020
guaucgagg acccuucuga ccugaacgaa aagcauccaa auuugguaca caaaagggga	4080
aucuaaagg auaguuaugg agccagcagc ccuuggugcg acuaucagcu acgaccaaac	4140
uucacuaauug ccaugguagu agcaccagaa cucuuuacua ccgaaaaggc uuggaaggca	4200
cuggagaucg ccgagaagaa gcuguuaggu ccacugggca ugaaaacccu ggaccccgac	4260
gacaugguuu acuguggcau cuaugacaac gcucuggaca augacaacua uaaucuggcc	4320
aagggcuuca acuaccacca gggcccagag uggcuauggc caauuggcua uuuucugcgg	4380
gcgaagcugu acuuuucacg auugaugggc ccagagacaa ccgcuaagac cauaguauug	4440
gucaagaacg ugcugagucg gcacuaugc caccuggaaa ggagccccug gaaggggcug	4500
cccgagcuga ccaacgaaaa ugcacaguau uguccguuuu caugcgaaac ccaggcuugg	4560
uccaucgcga cgauccugga aaccucua uaucuguag	4599

<211> 4599
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 經密碼子優化之 AGL 編碼序列

<400> 9	
augggacacu caaaacagau aaggauccug cugcugaacg aaauggagaa acuggaaaag	60
accuguuucc ggcucgaaca gggauaugaa cuccaguuaa ggcuggggccc aacucugcaa	120
ggaaaagcug ugaccgucua uacuaacuau ccuuuucccg gggaaacguu uaaccgagag	180
aaguuccgau ccuuggacug ggaaaauccc acagagcggg aggaugauuc ggacaaguau	240
ugcaagcuga aucugcaaca aucgggcagc uuucaguacu auuuucuaca aggaaacgaa	300
aagagcggcg ggggauacau ugugguggac ccaauccuga gguugggggc agacaaucac	360
guacugccuu uggacugugu gacauugcaa acauuccugg caaagugccu gggcccccuc	420
gaugaauggg agucacggcu gcgaguggcu aaggaaucug gcuauaauau gauucacuuu	480
acaccauuac aaacgcuggg ccugagcaga aguugcuacu cgcuggcuua ucaguuggag	540
uugaacccgg acuuuagccg uccaaccgg aaguauacau ggaaugaugu uggccaacuc	600
guggagaagc ugaagaagga guggaacgug aucuguauua ccgaugucgu guauaaucan	660
acagccgcga acuccaagug gauucaggag caccagaau gugcauauaa cuuggucaau	720
agccccacc ugaagccggc cuggguacug gaucggggccc uguggcgguu uucuugugac	780
guggcagaag gaaaguauaa ggaaaagggg auccagcac ugauagagaa cgaccauau	840
augaacagca uuaggaagau cauugggag gacauuuucc caaaguugaa gcucugggag	900
uuuuuccaag uugacgucaa caaggccgug gaacaauuuc gaaggcugcu gacacaggaa	960
aacagacgug uaacgaaguc cgacccaau cagcauuuga cgaucauaca ggauccugag	1020
uauaggcgcu uuggcuguac ggucgacaug aaauuugcuc ugaccaccuu uaucccuau	1080

gacaaggggc cagccgccau cgaagagugu uguaaauuggu uccacaagcg cauggaagag	1140
uugaaauccg aaaagcauag guugaucaac uaccaccagg aacaggcagu gaacugucug	1200
cugggcaacg uguuuuauga gcggcuggcc ggucauggcc cuaagcuggg accagugacc	1260
aggaagcauc cacucguaac cagauauuuu accuucccg uugaggagau agauuuuagc	1320
auggaagaau ccaugauuca ccuaccgaac aaggcuuguu uucugauggc ucacaacgg	1380
uggguuaugg gcgaugaucc ccugcgcaac uuugcggaac cgggcucuga gguguacuug	1440
agaagggagc ugauauguug gggggacucc gucaaacugc gcuaugggaa uaagccugaa	1500
gauugcccuu aucugugggc ccauaugaag aaguauaccg agauuaccgc gacauauuuu	1560
caaggagugc ggcuggacaa cugccacagc acgccgcugc auguggcaga guauaugcug	1620
gacgcagccc gcaaucugca gccaaaucug uauguugugg cugagcuguu uacgggcucc	1680
gaggaccucg acaacguuuu cguaacccgg cugggcauca gcagccugau ccgggaagcu	1740
augucagcgu auaauagcca ugaggagggc agacuggugu acagauaugg uggcgaacca	1800
guuggcagcu uugugcagcc cuguuugcgc ccucugaugc ccgccaucgc acaugcuuug	1860
uucauggaca ucacgcauga uaacgaangu ccgauuguac aucgcuccgc cuaugacgc	1920
uugccaucca caacaaucgu guccauggcu uguuugcaa gcggcagcac caggggauau	1980
gacgaauugg uuccgcauca aaucagcgug guaucagagg aaagguuuua uacaaagugg	2040
aauccugaag ccugccauc caacaccggc gaagugaacu uucagucggg uaucauugcc	2100
gcgcguugcg cuauuagcaa acugcaucag gagcugggug cuaaaggcuu uauccaaguu	2160
uauuggauc aaguagacga agauauuguu gccguaacca gacauagccc cagcauuc	2220
caauccgugg uugcuguguc ccggacggcc uucaggaacc cuaaaacauc cuuuuauucc	2280
aaggaagucc cacagaugug uauuccggga aagauagagg aagugguuuu ggaggcucgc	2340
acgauugagc ggaacaccaa gccauauagg aaggacgaga acucgaucaa cggcacgccc	2400

gacauuaccg uugaaauucg cgagcacauu cagcugaacg aaucgaaaau ugucaagcag	2460
gccggcguag cgaccaaggg uccaaacgag uauauccagg aaaucgaguu ugagaaucug	2520
ucgccugggu ccguaaucau uuuuagaguc agccuagacc cucacgcuca aguggccgua	2580
gggauccuga ggaaucaucu gacgcaguuu ucaccccauu uuaaguccgg cagccuggca	2640
guggauaacg ccgaccccau ccugaaaaau ccuuugcuu ccugggccuc gcgccugaca	2700
cuggcagaau ugaaucagau acuguaucgu ugcgagagcg aggagaagga ggacggaggg	2760
ggguguuauug auaucccga cugguccgcu cugaaauaug cgggauugca gggcuugaug	2820
aguguacugg ccgaaauuag acccaagaac gaucugggcc auccguucug uaacaucug	2880
cgauccggcg auuggaugau ugauuauugc agcaaccggu ugauaagccg gagugggaca	2940
auugcagaag ucggaaagug guugcaagcc auguucuuuu accugaagca gaucccucga	3000
uauugauac cauguuuuu cgaugccauu cugaucgggg ccuauacaac ucuguuagac	3060
acugcuugga aacagauguc uagcuucgug caaacggcu caacauuugu uaagcacuug	3120
agccugggggu cugugcaguu guguggcgua ggaaaguuu ccucacugcc cauccugucg	3180
cccgcccuga uggacgugcc cuaccgccuc aacgaaaua ccaaggagaa agagcagugu	3240
uguguuagcu uggcugccgg uuugccgcau uuuucaagcg gaaucuuccg augcugggga	3300
cgcgauacgu ucauagcccu gagggguauu cugcugauua cgggcagaua cguagaggcu	3360
cggaaauua uccuggccuu cgccggcacg cugcggcaug ggcugauucc gaacuugcug	3420
ggagagggca ucuacgccc guacaacugc agggacgcug ugugguggug gcugcagugc	3480
auccaggacu auugcaaaau ggugccaaac ggccuugaca uacugaagug uccugucucu	3540
cggauguauc caacggauga cuccgcaccc cugcccgug gaaccugga ucaacccug	3600
uuugaaguga uacaggaagc aaugcagaag cacaugcagg gaauucaguu uagagagaga	3660
aaugcaggcc cccaaaucga cagaaacaug aaagaugaag gcuuuacau cacggcugga	3720

guggacgaag aaacuggguu uguguauggc gggaauaggu uuaacugugg gacguggaug	3780
gacaagaugg gcgaauccga uagagcgcgg aacaggggaa ucccggcuac accccgggac	3840
gguagugcug uggagauugu cggcuuaucc aaauccgccg ugcgcuggcg gcuggagcug	3900
uccaagaaga acaucuucc uuaccaugaa gugaccguga agcggcaugg aaaggccauc	3960
aaagucuccu acgacgaug gaauaggaag auucaggaca auuuugagaa gcuguuucau	4020
guguccgagg aucccagcga ccugaacgag aagcacccua auuuggugca uaagcggggc	4080
aucuauaagg acuccuacgg cgcuauguug ccuuggugcg acuaucagcu gcggccaaac	4140
uuuacgauug cgaugguggu agccccgaa uuguuuacga cggaaaaggc uuggaaggcc	4200
cuggagaucg cagaaaagaa gcugcugggg ccuugggca ugaaaacgcu ggaccccgac	4260
gauaugguuu auuguggcau cuacgacaac gccucgaca augacaaua caaccuggca	4320
aaggguuuuu acuaucauca ggguccugaa uggcuguggc caauuggcua cuuuuugcgg	4380
gccaagcugu acuuuucacg gcugauggga ccugaaacca ccgcuaagac cauuguacug	4440
gucaagaacg ugcugagcag gcauuacgug caucuggaaa gaagcccug gaagggucug	4500
ccagaguuga cgaacgagaa cgcgcaguau uguccuuuc cuugugaaac gcaggcuugg	4560
aguauugcaa ccauucugga aacucuuuau gaccuguag	4599

<210> 10

<211> 4599

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 經密碼子優化之 AGL 編碼序列

<400> 10

augggccacu caaagcagau uagaauuuu cuccugaacg agauggaaaa gcuggaaaag 60

accuguucc gccuggaaca gggauaugag cugcaguucc ggcuuggacc aaccuccaa 120

ggaaaggccg ugaccgugua cacgaacuac ccuuuccgg gcgaaaccuu caacagagag	180
aaguuccgga gccuggacug ggaaaacccg accgaaaggg aagaugauag cgacaaguac	240
ugcaagcuga acuugcaaca guccggauca uuccaguacu acuuucugca agggaacgag	300
aagucgggcg gcgguuacau cgugguggac ccuuuucugc gcgugggagc cgacaaccac	360
guguugccuc uggacugugu caccucgaa acuuuccugg ccaagugccu ggggccauuc	420
gaugaguggg aaucgcggcu gcggguggca aaagaguccg guuacaacau gauccacuuc	480
accccacucc aaaccuggg ccuguccagg ucgugcuacu cgcuggccaa ccagcuggaa	540
cugaacccgg auuucucgcg gccuaacaga aaguauaccu ggaugacgu cggacagcuc	600
gucgaaaagc ugaagaagga auggaacgua aucuguauca ccgaugucgu guauaaccac	660
accgcugcca acuccaagug gauccaggaa cccccgagu gcgcuuacaa cuuggugaac	720
ucgccccacc ugaaaccggc uugggugcug gaccggggcc uguggcgguu cagcugcgau	780
guggcugagg gaaaguauaa ggagaagggu auccagcgc ucauugaaaa cgaccaccau	840
augaacucga uccgcaagau cauuugggag gauuuuuucc caaaguugaa acugugggag	900
uuuuuccaag uggacgugaa caaggcgguc gaacaguuca gacggcuguu gacucaggaa	960
aaucggaggg ucaccaaguc ggaucccaac cagcaccuga ccuaaucca ggauccagaa	1020
uaccggcggu ucggcugcac uguggacaug aacauugccc ugaccacuuu uaucccacac	1080
gacaagggcc cggccgccau cgaagagugc ugcaacuggu uccacaagcg gauggaggaa	1140
cugaacucgg agaagcaccg ccugaucaac uaccaccagg agcaggcggu uaacugucug	1200
uugggaaacg uguucuacga gcgguuggcc ggccacggcc cuaagcuggg cccggucacc	1260
cggaagcacc ccuggucac ccgcuacuuc accuuuccau ucgaggagau cgacuucagc	1320
auggaagaau cgaugaucca ucugccgaac aaggccugcu uccugauggc ucacaacgga	1380
ugggugaugg gcgacgaucc ucugagaaac uuugccgagc cgggcucgga gguguaccug	1440

aggagggagc	ugaucuguug	gggggacagc	gugaagcuga	gauacggaaa	caagccagag	1500
gacugcccgu	accugugggc	ccauaugaag	aaguacaccg	agauuaccgc	aacauacuuc	1560
caaggggucc	ggcuggacaa	uugccacucg	acuccccugc	acguggcgga	guacaugcug	1620
gacgcggcca	ggaaccucca	gccaaccuc	uacgucgugg	ccgagcuguu	cacugguucc	1680
gaggaccugg	auaacguguu	cgugaccaga	cuggggaucu	ccucacugau	ucgcgaagcc	1740
augucccgcu	auaacucgca	ugaagagggc	cgccuggugu	accgcuacgg	aggcgaaccu	1800
gugggcagcu	ucgugcaacc	gugucugcgg	ccucugaugc	cugccauugc	gcacgcccug	1860
uucauggaca	ucacccacga	caacgaaugc	cccaucgugc	accgguccgc	cuacgaugcc	1920
cucccuucga	cuacuaucgu	guccauggcu	ugcugcgcgu	ccggcucgac	ccgcggcuac	1980
gaugagcucg	ugccgcauca	gauuagcgug	guguccgagg	aaagguucua	caccaagugg	2040
aauccagaag	cgugcccgag	caacaccggg	gagguaacu	uccagucggg	aaucaucgcc	2100
gcccgcugug	ccaucuccaa	gcugcaccag	gaacuggggcg	cgaaggguuu	cauccaaguc	2160
uacgucgauc	aggucgacga	ggacaucgug	gccgugacuc	ggcauucccc	gagcauucac	2220
caguccgugg	uggccguguc	gcgcaccgcc	uuccgcaacc	cuaagaccag	cuucuauuca	2280
aaagaagugc	cgcagaugug	caucccugga	aagaucgagg	aggugguccu	ggaagcgcg	2340
acuaucgaaa	ggaacaccaa	gccauaccgc	aaggacgaga	acuccaucaa	cgguaccccg	2400
gacaucacug	uggagauccg	cgagcauuu	caacugaacg	aguccaagau	cgugaaacag	2460
gccggagugg	caaccaagg	accgaacgag	uauauccagg	aaauugagu	cgagaaccuc	2520
uccccgggaa	gcgugauuau	cuuccgcgug	ucccuggacc	cacacgcca	aguggccguc	2580
ggcaucuugc	ggaaccaccu	gacucaguuc	uccccgcauu	ucaaguccgg	aagccuggcg	2640
guggacaacg	cggacccaau	ccugaagaua	cccuucgccu	cacuggccuc	gcgccugacu	2700
uuggccgagu	ugaaucagau	ccuguaccgc	ugcgaauccg	aagaaaagga	ggacggugga	2760

ggcuguuacg	acaucccuaa	cugguccgca	cugaaauacg	caggacugca	gggacugaug	2820
uccguccucg	cugaaaucag	accgaagaac	gaucucggcc	acccauucug	caacaaccug	2880
agauccggcg	auuggaugau	ugauuacgug	ucgaaccgac	ugaucucccg	cucggguacu	2940
auugcggag	ucggaaaaug	gcugcaggcc	auguucuucu	accugaagca	gaucccacga	3000
uaccuuaucc	cuugcuacuu	ugacgcgauu	cugauuggug	ccuacacgac	ccugcuggac	3060
acggccugga	agcaaauguc	cagcuuugug	cagaacggca	gcaccuucgu	gaaacaccug	3120
ucgcugggau	cggugcagcu	cugcggcgug	gggaaguuc	cgucacugcc	gauccugucc	3180
ccggccuuga	uggaugugcc	cuaccggcug	aacgaaauca	ccaaggagaa	ggagcagugc	3240
ugcgugucgc	uggccgccgg	gcugccucac	uucuccuccg	gaauuuuucg	augcugggggu	3300
agagacacuu	ucauugcgcu	gagggggauu	cugcuuauua	ccggccgcua	cguggaagcc	3360
aggaacauca	uccuggcauu	cgccggaacc	cugcggcacg	ggcugauucc	caaccuccuc	3420
ggagaaggaa	ucuacgcucg	guacaauugc	cgggacgcag	ugugguggug	gcuccagugc	3480
auccaggacu	acugcaagau	ggucccuaac	ggacuggaca	uucugaagug	cccagugucc	3540
cggauguacc	ccacugacga	uucggcaccg	cugccggcug	guaccucugga	ccagccgcug	3600
uucgaaguga	uccaggaagc	caugcaaaag	cauaugcagg	ggauucaguu	ccgcgaaaga	3660
aaugccggac	cucagaucga	ccgcaacaug	aaggauaag	gcuuuacau	cacugccgga	3720
guggacgaag	agacuggauu	cgucuacggg	ggaaacagau	ucaauugcgg	uacauggaug	3780
gauaagaugg	gagaaagcga	cagagcucgg	aaugaggaa	uuccggccac	accucgggac	3840
ggcucagccg	uggagaucgu	ggggcuaucc	aagucugccg	ugcgcuggcu	guuggaacug	3900
ucgaagaaga	acauuuuccc	auaccacgag	gucaccguga	agcggccacg	aaaggccauc	3960
aaagugucau	acgaugaaug	gaaccgcaag	auucaggaca	acuucgagaa	gcuguuccau	4020
gugucggagg	acccuuccga	ccugaacgaa	aagcauccaa	accuggugca	caagcggggg	4080

aucuacaagg acuccuacgg agcguccucc ccuuggugcg acuaccaacu ccggccaaau	4140
uucacgaucg cgaugguggu ggccccugaa uuguuuacca ccgaaaaggc cuggaaggcc	4200
cucgagaucg cagagaagaa acugcuggga cccucuggga ugaaaacccu ggacccggac	4260
gauauggugu acugcggaau cuacgacaac gccucgaua augacaacua uaacuuggcc	4320
aaggguuuca auuaccacca ggggccagag uggcuguggc caaucgguua cuuucugcgg	4380
gccaaagcugu acuucucgag auugaugggg ccgaaacca ccgcuaagac uaucgugcuc	4440
gucaagaacg ugcugucacg gcauuacgug caccuggaac gcagcccaug gaagggccug	4500
ccggaacuga ccaacgagaa cgcacaguac uguccguucu cgugugaaac ucaggccugg	4560
agcauugcga ccauccugga aacucucuau gaucuguag	4599

- <210> 11
- <211> 4599
- <212> RNA
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> 經密碼子優化之 AGL 編碼序列

<400> 11	
augggccauu cuaagcaaau ucggauacug cugcugaacg aaauggagaa acuugaaaag	60
accuguuucc ggcuggagca gggcuauag cugcaguuaa gauuggggcc gacacugcag	120
gggaaggcag ucaccguuaa uaccaauuau ccuuuuccug gggaaacguu caaucgugaa	180
aaguuucgga gccucgacug ggaaaacccu accgagcgag aggaugauag cgacaaguau	240
uguaaacuca aucugcagca gucaggcuca uuccaauuu auuuucugca agggaacgag	300
aagucuggcg gaggcuaau ugucguugau ccgauacugc ggguuggcgc cgacaaccac	360
guguugccuc uggacugcgu gacacugcaa acauuucug cgaaaugcuu agggccuuu	420
gaugaguggg aaagccgccu gagagucgcc aaggagagcg gcuauauau gauccauuuu	480

acgccgcugc aaacacuggg ucugucuagg ucauguuacu cauuggcuaa ccagcuggag	540
cugaacccgg acuuuaguag gccuaacagg aaguauacau ggaaugaugu ugaggcaacug	600
guggagaagc ugaagaagga auggaauguc auuuguauua ccgaugucgu guacaaccac	660
acggcagcaa auucaaagug gauucaggaa cauccggaa ugcguuauaa ccucguaaac	720
ucaccgcacc ugaagccggc cuggguacug gacagggcac uguggagauu cucuugugau	780
guagccgagg ggaaguacaa ggagaaaggc auucccguc uuauugaaaa ugaccaccau	840
augaauagca uuaggaagau caucugggaa gauauuuuc caaaacugaa gcugugggaa	900
uucuuaagc uugacgugaa caaggcuguc gagcaguua ggcggcuguu gaccaggag	960
aacagacggg uuacuaagag ugacccaac caacaucuga cgaucaucca ggaccagag	1020
uauccgcgc uuggcugcac aguggacaug aacaucgcc ugaccacguu uauccccc	1080
gauaagggcc cggccgcua ugaagagugu uguaacuggu uucauaagcg cauggaagaa	1140
cuaacagcg aaaagcauag acugaucaac uaucaucaag aacaggcugu gaauugucug	1200
cugggcaacg uguuuuaua gcggguuggc ggccauggcc ccaaguuggg ccccgugacg	1260
cgaaaacauc ccucugugac aagauuuuc accuuuccau uugaagagau cgacuucua	1320
auggagga acaugauuca ucugccaaac aaggcuuguu uucugauggc ucauaauggc	1380
uggguuaugg gcgacgacc ccugagaaac uuugcggaac caggguucuga aguguauug	1440
cggagggaau ugauuugcug gggagacucu guaaagcugc gauaugggaa caagccggag	1500
gauuguccgu aucugugggc ccuaugaag aaguauacag aaauuaccgc aacguauuu	1560
cagggcguac gccuggauaa uugucauua acgccacugc auguggcaga guacaugcua	1620
gacgcggcua ggaucugca gccgaucug uaugucgugg ccgagcuguu caccggcucc	1680
gaagauuugg acaauguguu ugugacccgc cucgguaaua gcucacugau uagagaagca	1740
augucggcuu acaauucga ugaggaaggu cgccuggugu accguuacgg cggcgaacc	1800

gugggcaguu uugugcaacc cugucugagg ccacuaaugc ccgcuauugc acaugcccug	1860
uuuauggaua uaacacauga uaacgaaugu ccaaucguac accggagugc uuauaugcu	1920
cugcccucaa cgaccaucgu aucaauggca ugcugugccu ccggcucaac acggggcuau	1980
gaugaacugg uaccacacca gaucagcgug guuucugagg aacgguuua cacaagugg	2040
aauccugagg cguugccauc caacacuggc gaagugaacu uucagagcgg cauuauugcu	2100
gcccgaugug cuauuucaaa gcuacaccag gaguugggcg caaagggguu uauccagguu	2160
uauuggacc agguugacga agauaucgua gcugugacgc ggcacucucc gucuauccau	2220
caauccgugg uagccguguc uaggacggcu uuucgcaacc ccaagacaag uuucuauucc	2280
aaagaaguac ccagaugug uaucccgggg aagauuagg aagugguccu ggaggccagg	2340
acgauagaac ggaacacgaa gccguaucgc aaggacgaaa acagcauaaa cgggacgccu	2400
gacaucacgg uggagauucg cgagcacauc caguugaacg aaucaaagau agugaaacag	2460
gcuggggugg cuaccaaggg cccaaugag uacauucagg agaucgagu cgaaaaccug	2520
uccccgggca gugugaucau cuuuagaguc ucuuuggauc cgcaugccca ggucgcugug	2580
ggcaucuugc gaaauaccu gacgcaguuu ucuccacauu uuaagagugg cuccuggccu	2640
guggacaacg ccgacccaau cuugaagauu ccguucguu ccuggccuuc acgucugacu	2700
cucgcugaau ugaaucaau ucuguauaga ugcgaucag aggagaagga agauggaggc	2760
gguuuuacg acaucccgaa uuggucggca cugaaauac ccggucugca aggcuuugaug	2820
agcguacugg ccgagauaag accaaagaac gaucugggcc acccauuuug caacaacuug	2880
cgguccggcg auuggaugau ugacuauguc ucuaccgac uaucaguag aagcggaacc	2940
auagcugagg ucggcaaaug gcugcaagcc auguucuucu auuugaagca gaucucccga	3000
uaucugauc ccuguuuuu ugacgcauc cucauuggcg ccuauaccac acuccucgac	3060
accgcuugga agcagauguc cucauuugug caaaacggua gcaccuuugu gaagcaucug	3120

ucgcugggua gugugcagcu cugcggcgua gggaaguucc ccaguuugcc gauccugagu	3180
ccagcucuaa uggacuggcc auauaggcug aacgagauua ccaaggaaaa ggagcagugu	3240
ugugucuccc uugcugccgg ucugccccau uuuuccucgg gcauuuuuag auguuggggg	3300
cgggacaccu ucaucgcucu gcggggcauc cugcugauca ccggcagaua uguggaggcu	3360
cggaaauuaa uucuggcuuu ugcugggacg cugcgccaug gacugauucc caaucuaau	3420
ggcgaaggca uauacgcuag guauaacugu cgggacgcug uuugguggug gcugcagugu	3480
auccaagauu auugcaagau ggucaccaac ggccuggaca uacugaaaug uccaguaucu	3540
aggauguacc cgacugacga cagugcuccc cugcccgug gaacuuugga ucaacccug	3600
uuugagguua uucaagaggc uaugcagaag ccaugcagg gcauucaguu ucgcgaaagg	3660
aacgccggcc cccaaauuga ccguaacaug aaggacgaag gcuucaauu uacggcuggc	3720
guagaugaag aaacaggcuu uguguacggc ggcaaccgu ucaacugugg gacauggaug	3780
gacaagaugg gcgaaagcga cagggcucgg aacaggggaa uuccagccac gccccgcgau	3840
ggcagugcug uugaaaauugu cggcuuguca aaauacggc uacgcugguu auuagagcuc	3900
uccaagaaga acaucuuucc guaucaugaa gucacggua agcggcagg aaaagcauc	3960
aaagugucuu acgacgaug gaauaggaaa auucaggaca acuuugagaa gcuguuccau	4020
gugucugagg acccguccga ucuaacgag aagcaucca auuuggugca caagaggggc	4080
aucuaaagg acucauacgg ggcuaagcu ccuuggugug acuaucagcu gcgaccgaau	4140
uucacaauag cuauggucgu ggcuccggag cuuuuuacca ccgagaaggc uuggaaggcc	4200
cuggagauug ccgagaagaa gcuguuaggc ccguugggca ugaaaacguu ggauccagac	4260
gacauggucu auuuggcgu cuaugacaac gcucucgaca augacaacua uaaccuagcu	4320
aagggcuaa auuaccauca gggcccgag uggcuguggc caauuggaua uuuccugagg	4380
gcaaagcugu auuucuccg gcugaugggc cccgagacaa cggcaaaac cauagucuug	4440

.

guuaagaacg ugcugucccg ccacuaugug caccuugaaa ggaguccgug gaagggccug	4500
ccggagcuga caaacgaaaa ugcccaguac ugcccuuuuu cuugcgaaac ucaggcuugg	4560
agcaucgcca caaucuugga aaccucguau gacuuguag	4599

- <210> 12
- <211> 4599
- <212> RNA
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> 經密碼子優化之 AGL 編碼序列

<400> 12	
augggacacu cgaagcagau ccgcauccuc cugcugaacg aaauggaaaa acuggaaaag	60
acacucuucc ggcuggaaca gggauaugag cugcaguuaa gacuggggcc caccuuacaa	120
ggaaaggccg ugacugucua uaccaacuac ccguuccccg gagaaacuuu caaccgggaa	180
aaguuccggu cacuggacug ggaaaacccg accgagcggg aggacgauag cgacaaguac	240
ugcaagcuga accuucagca guccggaucg uuccaguacu acuuccugca agggaacgag	300
aagucgggcg gaggauacau uguggucgau ccuauccugc gcgugggagc ugacaaucac	360
gugcucccuc uggacugcgu gacgcugcaa accuuccucg caaagugccu cggaccuuuc	420
gacgaauggg aauccagacu ccgcguggcc aaggagucag gauacaacau gauccacuuc	480
acgccgcugc agaccuuggg acucucucgg agcuguuacu cccuggccaa ccagcuggaa	540
cugaacccag acuucucacg cccgaauaga aaguacaccu ggaacgacgu gggacagcuu	600
guggagaagc ucaagaagga auggaacguc aucugcauaa ccgacgucgu guacaaccac	660
accgcagcca auucuaagug gauucaggaa caccgccgau gcgccuacaa ucugguuaac	720
ucaccccacc uuaagcccg cuggguccua gacagagccc ucuggcgguu cucgugugac	780
guggccgagg gaaaguacaa ggagaaggga aucccgccuc ugauugaaaa cgaccaccac	840

augaacucca uccgcaagau uaucugggag gacaucuucc cgaagcucaa gcugugggaa	900
uucuuccaag uggacgugaa caaggcgguc gagcaguuca gacgccugcu gacccaggaa	960
aaucggagag ugaccaagag cgauccuaac cagcaccuga ccaucaucca agacccagag	1020
uaccggcggg ucggaugcac uguggauaug aacaucgcc ugaccacuuu caucccucac	1080
gacaagggac cggccgcaau ugaggaaugc ugcaacuggu uccaauagcg gauggaggaa	1140
cugaacagcg agaagcaucg acugaucaau uaucaucaag agcaggcugu gaauugccug	1200
cugggaaacg uguucuacga acggcuggcc ggacauggcc cuaagcuggg gccugugacc	1260
cggaagcacc cucuugugac ccgauacuuc accuucccg uugaagaaau ugauuucucc	1320
auggaagaau ccaugaucca ucugccaaac aaggccugcu uccuuauggc ccacaauggc	1380
ugggucaugg gggacgaccc ucuucggaac uucgccgaac cagggagcga gguguaccuc	1440
agaagggagc ucaucuguug gggggauucc gugaagcuca gauacggaaa caagccagaa	1500
gauugccccu accuuugggc ccacaugaag aaguacaccg aaauaccgc cacauacuuc	1560
caaggagugc ggcuggacaa cugccauuca acucccugc acgucgccga guacaugcug	1620
gacgcugcga gaaacuugca gcccaaccuu uacguggugg ccgagcuguu caccgggagc	1680
gaggaccugg acaacguguu ugugaccagg cucggaaucu cgucgcugau ucgcgaagcc	1740
augagcgccu acaacuccca cgaagagggg agacuggugu acagauacgg aggagagcca	1800
gugggauccu ucguccaacc gugccugcgg cgcucaugc cugcgauccg acacgcgcug	1860
uuauggaca uacccacga uaacgaangu ccuacuguc auaggagcgc cuaugaugcc	1920
cuuccucca ccaccaucgu guccauggcg ugcugugccu cggguagcac caggggauac	1980
gacgagcugg ugccgcacca gaucucggug guguccgaag aacgguuuu cacuaagugg	2040
aaccugagg cgcugccuuc caacaccgga gaagugaacu uccaguccgg uaucauugcc	2100
gcucgcugcg caaucagcaa acugcaccag gagcuuggug ccaaaggauu cauccaaguu	2160

uacgucgauc aaguggacga ggauauugug gccgucacua ggcacucucc aagcauucac	2220
caguccguag uggcaguguc gaggaccgcc uuccggaacc ccaagacuuc auuuuacucg	2280
aaagaggucc cacagaugug caucccugga aagaucgaag aaguggugcu ggaagcccg	2340
accaucgaga ggaacacaaa gcccuaccgg aaggacgaga acuccaucaa cggaaccccc	2400
gacauuaccg uggaauuag agagcacauc caguugaacg agucgaagau cgugaagcag	2460
gccggagugg ccacuaaggg accaaacgag uacauccagg agaucgaguu ugaaaaccug	2520
uccccgggcu ccgugaucan cuuccgggug ucccuugacc cccaugccca aguggccguc	2580
ggaauccuua ggaaccaccu gaccaguuu ucgccccauu ucaaguccgg auccuuggcu	2640
gucgacaaug ccgaucccau ccugaaaaau ccguucgccu ccucugcuuc ccggcucacc	2700
cuugccgaac ucaaccagau ucuguaccgc ugcgagucag aagaaaagga agauggaggg	2760
ggaugcuacg acaucccgaa cugguccgcc cuuaauuacg ccgggcugca aggccugaug	2820
uccgugcugg cggagauuag accgaagaac gacuuggguc acccuuuuug caacaacuug	2880
cggagcggag acuggaugau cgacuacgug ucgaaccggc ugauuagucg guccggaacc	2940
aucgccgaag ucggaagug gcuccaagcc auguucuuc accugaagca aauccccgc	3000
uaccugauac cgugcuacuu cgacgccauc cucauuggag ccuacaccac gcugcuggac	3060
accgccugga agcaauagag cuccuucgug caaaacggau caaccuucgu gaagcaccug	3120
ucccugggua gcguccagcu cuguggcgug ggaaaguuc cgucccugcc aaucugagc	3180
ccggcucuga uggaugugcc guaucgccug aacgagauc cgaaggagaa ggagcagugu	3240
ugcgugucgc uggcugcggg acugccucac uucucguccg gaauuuccg cuguugggga	3300
cgcgacacgu uuauccgguu gagggguauu cuccucaua ccggacgcua cguggaagcg	3360
cggaacauua uccuggcguu cgccggaacc cugcgccacg gucugauucc uaucugcug	3420
ggagagggaa ucuacgcgcg guacaacugc cgggauugcug ugugguggug guugcaguc	3480

auccaggacu auuguaaaau ggugccgaac ggccuggaca uccugaagug cccggugucc	3540
cggauguacc cgaccgauga uucagcacca cugcccgccg ggaccucugga ccagccccug	3600
uucgaaguca uucaggaagc gaugcagaag cauaugcagg gaauccaguu ccgcgaaaga	3660
aacgccggac cucagaucga ccgcaacaug aaggauagagg gcuucaacau caccgcggga	3720
guggaugagg aaaccggcuu cgucuacgga gggaaccggu ucaacugcgg aaccuggaug	3780
gacaagaugg gagaguccga ccgcgcaaga aaccgcggua uuccugccac cccgcgggac	3840
ggaagcgcgg uggagauugu cggaucgagc aagagcgcag ugcgcuggcu gcuggaguug	3900
uccaagaaga auauuuucc cuauacagag guaccguga aacgccacgg gaaggccauc	3960
aaaguguccu acgaugagug gaaccgcaag auucaggaua acuucgaaa gcuguuucau	4020
guguccgagg aucccuccga ccucaacgaa aagcaccgga accucgugca uaagaggggg	4080
aucuacaagg acagcuacgg ugccuccuca ccuuggugcg auuauagcu ccgcccgaac	4140
uucaccauug ccaugguggu cgccccugaa cuguuuacua ccgagaaggc cuggaaggcg	4200
cuggagauug ccgaaaagaa gcuguuggga cccugggga ugaaaacccu cgaccccgac	4260
gcauggugu acugcggaau cuacgacaac gccucgaca acgacaacua caaccucgcg	4320
aagggguuca acuaccacca gggccccgaa uggcuguggc ccaucggaua cuuccuccgg	4380
gcgaaguugu acuucuccg ccugaugggc ccugaaacca cggccaaaac gaucgugcuc	4440
gugaagaacg ugcugucgag gcauuacgug caccucgagc ggagcccug gaaggggcug	4500
ccggaacuga ccaacgagaa ugcacaguac ugcccuucu ccugcgaaac gcaggcuugg	4560
uccauugcca cuauuuugga aacgcuguac gaccuguag	4599

- <210> 13
- <211> 4599
- <212> RNA
- <213> 人工序列

<220>

<223> 經密碼子優化之 AGL 編碼序列

<400> 13

augggacacu cgaacagau cagaauccug uugcucaacg aaauggagaa gcuggaaaag	60
accucuuuc ggcucgagca gggcuacgag cugcaguucc gccugggucc gacacuacaa	120
ggaaaggcag ugacugugua caccaacuac ccauuucccg gagaaaccuu caaccgggag	180
aaguuccggu ccucggacug ggaaaaccca accgaacgag aggaugacuc cgacaaguac	240
ugcaagcuga accuccaaca guccgguuca uuccaguacu acuuucugca agggaacgag	300
aaguccggag gcggcuacau cguggucgac ccgauacuua gagugggagc cgacaaucan	360
guccugccuc uggacugcgu gaccucgcaa accuucuuug ccaaauuguc gggcccguuc	420
gaugaguggg aaagccgccu cagagucgca aaggaguccg gauacaacau gauucacuuc	480
acuccgcugc aaaccucgug ucugucccgg ucugucuaau cucuggcgaa ccagcuggag	540
cuuaaccccc acuuucucgug cccaaaccgg aaguacaccu ggaacgacgu cgggcagcuu	600
guggaaaagc ugaagaagga guggaacgug aucugcauca cugacuggu guacaaccan	660
acggccgcca acucgaagug gauccaagag caucccgagu gcgcguacaa ccucgugaac	720
agcccgauc ugaagccugc uugggugcug gauagagccc ucuggagauu cagcugcgac	780
guggccgagg ggaaguacaa agaaaaggga auuccggccu ugauugagaa cgaccaucac	840
augaacucan uccgcaagau caucugggag gauaucuucc cuaagcuuaa guugugggag	900
uucuucaag uggacguaaa caaggcagug gagcaguuca gaagguugcu gacucaagaa	960
aacagacgcg ucacuaaguc cgauccuaac cagcaccuua ccaucauua agaccucgag	1020
uaccgccggu uuggcugcac cgucgacaug aacaucgccc ugaccacuuu caucccgcau	1080
gacaagggcc cggcggcaau cgaggaaugc uguaacuggu uucanagag gauggaggaa	1140
cugaauuccg agaagcaccg gcugauuaac uaccaccagg aacaggcagu gaauugccuc	1200

cugggcaacg uguucuacga acggcuggcu ggacacggac cgaagcuggg ucccgugacu	1260
cgcaagcauc cgcucgugac ucgcuacuuc accuucccg uugaggagau ugacuucucc	1320
auggaagaau ccaugaucca ccucccgaac aaggcuugcu uccugauggc gcacaacgga	1380
ugggucaugg gcgacgaccc acugcgcaac uucgcugagc cuggcucgga ggucuaccug	1440
agaagggaau ugauuugcug gggagacucc gucaagcugc gcuauaggaa caagcccga	1500
gauugcccu accugugggc ucacaugaag aaguacacgg aaauacugc cacguacuuc	1560
cagggagucc ggcuggacaa uugccacucc acccccucc auguggccga guacaugcuc	1620
gaugcagcga ggaaucugca gcccaaucug uacgugguug cagaacuguu cacuggcucc	1680
gaggaccucg acaacguguu cgugaccaga cuggggauu ccuccugau ccgggaagcc	1740
augucggccu acaacucca ugaagagggc cgccuggugu accgcuacgg cggagaacct	1800
gugggaagcu ucgugcagcc uugccuccgg ccgcugaugc cugcgaucc ccacgccug	1860
uucauggaua ucacucacga caacgaugc ccuauuguc aucgcucggc cuacgacgca	1920
cugccuucga ccacuaucgu guccauggcc ugcuggccu ccgggagcac ccgcggauac	1980
gaugaacucg ugccgcacca gaucagcgug guguccgaag aaagauucua uaccaagugg	2040
aacccgaag ccugccgag caauaccggg gaagugaacu uccaguccgg uauuauccg	2100
gcucgcugug ccaucagcaa acuccacaa gagcucggug ccaagggau cauucaaguc	2160
uacguggauc aggucgacga agauauugug gccgugacca ggcacucacc uucauccac	2220
caauccguc ucgccguguc ccggacugcg uuucggaacc ccaagacuuc guucuacucg	2280
aaagaagugc cacagaugug uaucccgga aaaucaag aggucgugcu cgaagcccgg	2340
accuugaga ggaacacaa gccuuaccgg aaagacgaga acucuauc cgguaacccu	2400
gauauuacug uggagaucg cgaacacau cagcugaacg aaucuaagau cgucaagcag	2460
gcuggagugg ccaccaagg acccaacgag uacauccagg agaucgaau ugaaaaccuc	2520

uccccuggcu ccgugauuau cuuccgggug ucccuggacc cucacgcca aguggccgug	2580
ggaauucua gaaaccaccu gaccagauuc ucacccacu uuaaguccgg ucccuggcg	2640
guggacaacg ccgauccgau cuugaagau cccuucgcau cgcuggccuc ccgccugacu	2700
cucgcggaac ugaaccagau ccuguaccgc ugugaauag aggaaaagga ggacggcggc	2760
ggcuguuacg auaucccaa uuggucggcu uugaaauac cgggacuua ggggcugaug	2820
ucugugcugg cggaaaucg gccgaagaac gaccugggac acccauucug caacaacuug	2880
cggagcggag acuggaugau cgauuacguc agcaacagau ugaucagccg gagcggcacu	2940
aucgccgagg ucggaagug gcuccaggcc auguucuuc accugaagca gaucuccga	3000
uaccucaucc ccuguuacuu cgacgccauu cugaucgggg ccuacaccac ccugcuggac	3060
accgccugga agcagaugag caguuuugug caaacgggu ccaccuucgu gaagcaccuu	3120
ucacugggcu cagugcagcu cugcggcgug ggaaaguucc ccucgcugcc cauucugagc	3180
ccggcccuga uggacguccc uuaccggcug aacgagauc ccaaggagaa ggagcagugc	3240
uguguuucc uggcugccgg gcugccacac uucucguccg gcaucuuccg gugcuggggc	3300
cgggauaccu ucauugccu cgggggauc cugcuuaua ccggucgcu cguggaggcu	3360
cggaacaua uucuggcgu cgccggcacc cuuagacacg gucugauucc gaauuuuug	3420
ggcgaaggaa ucuacgccag auacaacugu cgggacgccg ugugguggug gcuccagugc	3480
auucaggacu auugcaagau ggugccgaac ggccuggaca uccugaagug cccagugucg	3540
aggaugaua caaccgacga cagcgcaccu cugccggccg ggaccucga ccaaccucg	3600
uucgaaguc uucaagaggc uaugcagaag ccaugcagg guauucagu ccgggagcgg	3660
aacgcggggc cccagauuga uaggaacaug aaagacgagg gcuucaacu cacugccggc	3720
guggacgaag aaaccgguu uguguacgga ggaaacagau ucaacugcg uaccuggaug	3780
gacaagaugg gagauccga ucgcgcgcgc aacagaggga ucccggcaac cccgcgggac	3840

ggauccgcgg	uggaaaauugu	gggacugagc	aagagcgccg	ugcgguggcu	ccuggaacug	3900
agcaaaaaga	acaucuuccc	cuaccacgaa	gugaccguga	agcggcacgg	aaaggccauc	3960
aaagucucau	acgaugaaug	gaauaggaag	auccaggaua	acuucgagaa	gcuguuucac	4020
guguccgagg	aucccuccga	ucugaacgaa	aagcauccga	aucucgugca	caagcgcggg	4080
aucuacaagg	acucguacgg	agcguccucc	ccuuggugcg	acuaucagcu	gcggccuaac	4140
uucaccauug	ccauggucgu	ggccccggag	cuguucacaa	cugagaaggc	cuggaaggcc	4200
cuugaaaauug	ccgagaagaa	gcugcugggg	ccuuugggga	ugaaaacccu	ggauccggac	4260
gacauggugu	acugcggaau	cuacgacaac	gcccuggaca	acgauaacua	caaucuggcg	4320
aagggcuuca	auuaccacca	gggcccggaa	uggcucuggc	cuauugggua	cuuccugcgc	4380
gccaagcugu	acuucucacg	gcugauggga	ccagagacua	ccgccaagac	uaucguccuc	4440
gugaagaacg	ugcugucccg	gcacuacgug	caucuggaga	ggagcccuug	gaagggacuu	4500
ccugagcuga	cgaacgaaaa	cgcgcaguac	ugcccuucu	ccugcgaaac	ccagguuug	4560
uccauugcca	cuauacugga	aaccuuauau	gaccuguag			4599

<210> 14

<211> 4599

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 經密碼子優化之 AGL 編碼序列

<400> 14

augggucacu	ccaagcaau	cagaaucuua	cuccuuaacg	aaauggaaaa	gcuugaaaag	60
acacucuucc	gcuuggagca	gggcuacgag	cugcaguucc	ggcugggucc	gacacuucag	120
gggaaagccg	ugaccgugua	uaccaacuac	cccuuuccgg	gagaaacauu	caaucgcgag	180
aaguuccggu	cgcuggacug	ggagaacccu	accgagaggg	aggacgacuc	ugauaaguac	240

ugcaagcuga aucuccagca aucagguucu uucaauauu acuuccuua aggaaacgaa	300
aaguccgggg gcggcuacau uguaguggac cccauccuuc gggucggcgc ggauaaccu	360
gugcuuuccc ucgacugcgu gacucuccaa acuuuccucg ccaagugccu gggaccauuc	420
gaugaauggg aaucccgccu gcgcguggcc aaggagagcg gcuacaacau gauucacuuc	480
acuccgcuuc aaacccuugg gcugucccgc uccugcuauu ccuugcgaa ccagcuggaa	540
cuuaacccgg acuuucucug gccgaacaga aaguacacuu ggaacgacgu gggccagcuu	600
gucgagaagc ugaagaagga auggaacgug aucugcauca ccgacguggu guacaaccac	660
accgcggaac acuccaagug gauccaggaa cauccugagu gcgcuaacaa ccucgugaac	720
aguccgcauc ugaagccugc cugggugcug gauagagccc uguggcgcuu cuccugcgac	780
guggcugagg gaaaguacaa ggaaaagggc auccugcgc ucauugaaaa cgaucaccac	840
augaacagca uccgcaagau uauuugggag gacaucuucc cuaagcucaa gcucugggag	900
uuuuuccaag uugacgugaa caaggccgug gagcaguua gacggcuccu gacucaagaa	960
aacagacgcg ucaccaaguc cgaccuaac caacaccuca ccaucauca ggaucccgaa	1020
uaccgccguu uuggcugcac uguggacaug aacauugccc ugaccaccuu cauuccgcac	1080
gacaaaggcc cggccgcgau ugaagagugc uguaacuggu uccacaagag aauggaggag	1140
cugaacuccg aaaagcauag acuuaucaac uaccaccagg aacaggccgu gaacugccug	1200
cugggaaacg uguuuuacga gagacucgcc ggacacgguc caaaguuggg uccugugacc	1260
cgcaaacacc cgcucgucac ccgcuacuuu accuucccg ucgaggagau cgacuucagu	1320
auggaggaga gcaugauca ucuccccaac aaggccuguu uccucauggc ccacaacggc	1380
ugggucaugg gcgacgaccc ccugcgcaac uucgcugaac ccggcucgga aguguaccuu	1440
cggagggagc uuauucuguu gggcgacagc gugaagcuua gauacggcaa caagccagaa	1500
gauuguccgu accugugggc gcacaugaag aaguacaccg agaucaccgc gacguacuuu	1560

caaggagugc ggcucgauaa cugccacucc accccucugc acguggcaga guacaugcua	1620
gacgcggccc ggaaccucca gcccacccuu uacguggugg ccgaacucuu cacugguucu	1680
gaggauucuug auaacguguu cgugacuagg cucggcauuu ccuccucau ccgggaagcc	1740
augucggccu auaacuccca cgaggagggg cggcuggugu accgcuacgg aggcgaaccg	1800
gucggcagcu ucgugcagcc gugccuccgc ccucugaugc ccgcuauugc ucacgcccuu	1860
uucauggaua ucacucacga uaaugagugc ccuaucgugc aucggagcgc cuacgacgcu	1920
cucccuucca ccaccaucgu guccauggcg ugcugcgccu ccgguucaac caggggcuac	1980
gaugaacuug ugccgcacca gaucucaguc gucagcgagg aaagguucua cacuaagugg	2040
aaccugaag ccugcccuc uaacacgggc gaagugaacu uucagagcgg uaucauugcc	2100
gcuagaugcg caaucuccaa guugcaccag gaacugggag ccaagggguu cauccagguc	2160
uacguggacc aggucgacga ggacaucguc gccgugaccc ggcauucucc gagcauccau	2220
caguccgugg ucgccguguc acggaccgcc uuccgcaacc ccaagaccuc cuucuacucc	2280
aaggaagugc cgcaaauug uaucccggc aaaaucgagg aaguggugcu cgaagcgcgg	2340
acgauugaga ggaauacuaa gccguacaga aaggacgaaa acuccaucaa cggcaccccg	2400
gacaucacug uggagaucgg ggagcacauc cagcucaacg agagcaaaau ugugaagcag	2460
gccggcgucg cuacuaaggg cccaaacgag uacauccagg agauugaguu cgaaaaccuu	2520
agcccugggu cugugaucu cuuucgcgug ucccucgacc cgcacgcaca ggucgcaguc	2580
gggauucucc ggaaccaucu gacucaguuc agccccacu ucaagagcgg cagccuugcc	2640
gucgacaacg ccgaucuccu ccuacaaauc ccuuucgcau ccuugcguc gaggcuuacc	2700
cuggcggaau ugaaccagau ucuguaccgc ugcgagucgg aagaaaaaga ggauggcggc	2760
ggcugcuacg acauuccgaa cugguccgcc cugaaauacg cgggccuua gggccuuau	2820
agcgucuugg ccgagaucgg cccaagaac gaccuggggc accccuuuug caacaaccuc	2880

agaagcggcg auuggaugau cgacuacgug ucgaacaggc ucaucagccg auccggcacu	2940
auagccgagg ucggaaagug gcugcaggcc auguucuuuu accucaaaca gaucgccggg	3000
uaccugaucc cgugcuacuu cgacgcuaau cucauuggcg ccuacacuac ccugcucgau	3060
accgcuugga agcagaugag cucauucgug caaaacggaa gcaccuucgu gaagcaccuc	3120
ucccugggau cagugcagcu gugcggcgug ggaaaguucc cauccuacc aaucucucg	3180
ccugcccuga uggacguccc uuaugccug aacgaaauca cgaaggagaa ggaacagugu	3240
ugugucucac uggcugccgg ccuccgcac uucucauccg gcaucuuccg gugcugggu	3300
agagacacuu ucauugcgcu ccggggaaau cugcuuauca cuggccgcu cguggaagcc	3360
cgcaacauca uccuugccuu ugccgggacc cugcggcacg gccugauccc uaaccuucuc	3420
ggggagggca ucuaugcgcg auacaauugc cgggacgccg ucugguggug gcugcagugc	3480
auucaggacu auugcaagau ggugccaaau ggucuggaca uucugaagug uccagugucc	3540
cggauguacc cuaccgacga uagcgcccca cugcccgccg gaaccucga ucagccccug	3600
uucgaaguca uucaggaagc gaugcagaag cauaugcagg guauccaau ccgcgaaagg	3660
aaugccggcc caaaaucga cagaaauaug aaggauagg gcuuuacau caccgccggc	3720
guggacgagg agacugguu cgucuacggc ggcaaucggu ucaauugcgg gaccuggaug	3780
gacaagaugg gcgaaagcga ccgggccaga aaccggggca uuccggcuac ccccccgau	3840
ggcucggccg uggaauucgu gggccucucc aagucugccg ugcgguggcu uuuggagcuc	3900
uccaagaaaa acaucuucc guaccacga gugaccguga agagacacgg gaaggccauc	3960
aaaguguccu acgacgaug gaaccggaag auccaggaca acuucgaaaa gcuguuccac	4020
guguccgagg auccuccga cuugaacga aagcacccca accucgugca caagcgcggc	4080
aucuacaagg auuccuacgg agcguccuca ccuuggugcg acuaucagcu gaggccaac	4140
uucaccaucg caugguggu ggccccugag uuguucacca cugagaaggc uuggaaggcc	4200

cuugagaucg ccgaaaagaa gcugcucggc ccgcugggga ugaaaacccu cgaccccgau	4260
gacauggugu acugcgggau auacgacaau gcacuagaca acgacaacua caaccuggcc	4320
aagggcuuca auuaccauca gggcccggag uggcuuuggc cuaucggcua cuuccugcg	4380
gccaaagcugu acuucucacg gcuaauggga ccggagacua cugcaaagac cauugugcuu	4440
gugaagaacg ugcuuucgcg ccacuacgug caucuggaac ggagccccug gaaggggcuc	4500
cccgagcuga ccaacgagaa cgcccaguac uguccuucu ccugugaaac ccagguugg	4560
uccauugcca ccuucugga aaccugucg gaccucuag	4599

- <210> 15
- <211> 4599
- <212> RNA
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> 經密碼子優化之 AGL 編碼序列

<400> 15	
augggacacu caaagcaau ucggauccuc cugcucaacg agauggaaa gcucgagaaa	60
accucuuuc gccuggagca ggguaugag cuccaguucc gccugggucc gaccuccaa	120
gggaaggccg ucacugugua cacuaacuau ccuuccccg gagagacuuu caaccgggaa	180
aaguuccgca gccucgauug ggagaacccu acugaacggg aggacgauuc ggacaaguac	240
uguaaacuga accuccagca gagcggcuca uuucaauacu acuuucugca agggaacgag	300
aaguccggag gggguacau cgucguggau ccuauccuuc gcgugggcgc cgacaaccu	360
gugcugccgu uggacugcgu gaccugcaa accuuccucg ccaaagccu cggaccuuuc	420
gaugaguggg aauccaggcu gagaguggcc aaggaaucgg gguacaacau gauucacuuc	480
accucuccc aaaccuggg ccugucucgg agcugcuacu ccugggcaa ccagcuggag	540
cugaaucgg acuuucggc gcccaaccg aaguacacuu ggaugacgu gggccaacug	600

guggagaagc ucaagaagga guggaacgug aucugcauua ccgacguggu guacaaccau	660
accgccgcca acuccaagug gauccaggaa caccagaaug gugccuacaa ccucgucaac	720
ucaccccacc ugaaccagc augggugcug gaucgcgcc ucuggcgguu cucgugugac	780
guggccgaag gaaaguacaa agagaagggc auccugccc ugaucgaaa ugaccaccac	840
augaauucca uuagaaagau cauuugggag gacauuuucc cuaaguugaa gcucugggag	900
uucuuccaag uggacgucaa caaggccgug gaacaguuu gccggcuccu gaccaagaa	960
aaccgccgcg ugaccaaguc cgaccuaac cagcaccuga ccuaaucca ggaccugag	1020
uacagacggu ucgguugcac ugucgacaug aacaucgccu ugacuacuu cauccgcac	1080
gacaaggguc cugccgccau ugaggagugc ugcaacuggu uccacaagcg gauggaagaa	1140
cugaacuccg aaaagcaccg ccucaucaac uaccaccagg agcaggccgu gaacugccug	1200
cuggggaacg uauucuacga gaggcuggcc ggacacggac ccaagcuggg acccgugacc	1260
agaaagcauc cucucgucac ccgcuacuu acuuucccg uugaagagau cgacuucua	1320
auggaagagu cgaugaucca ucuccuaac aaggccugcu uccugauggc ccacaacggc	1380
ugggugaugg gcgacgauc ucugagaaac uucgcugagc ccgguucgga aguguaccuu	1440
agacgggaac uuauuugcug gggcgauucc gugaaguac gcuacgaaa caagccugag	1500
gacugccuu accugugggc ccuaugaag aaguacaccg agauuaccgc caccuacuuc	1560
caaggggucc ggcuggacaa cugccacuca acuccucugc acguggcuga guacaugcug	1620
gaucgggcc ggaauuugca gccuaaccuu uacguggug ccgaacuuu uaccgggucc	1680
gaggaccugg acaacguguu cgugacucgg cucggaauu ccucacugau uagagaggcc	1740
auguccgau acaacucgca cgaagaaggc cggcuggucu aucgauacgg cggcgaaccu	1800
gucggaagcu ucguccagc cugccugcgg ccgcuaguc cagcgaucgc ccacgccuc	1860
uucauggaca ucaccauga caacgaugu ccaucuguc accgcuccgc cuacgaugc	1920

uugccaagca ccaccaucgu guccauggcg ugcugcgcca gcgguagcac uaggggcuac	1980
gaugaacuug ugccgcacca gaucagcgug guguccgagg aaagguuuua cacgaagugg	2040
aaccccggaag ccugccuc caacacuggg gaagugaacu uccaguccgg gaucauugcg	2100
gcccgcugcg cgauucgaa gcuccaccag gaacucggcg cgaaaggauu cauucaaguu	2160
uacguggacc aggucgacga ggacaucguc gccgugacuc gccacucucc uucaauccau	2220
caauccgugg uggcgguguc gcggaccgcu uuccggaacc cuaagacuuc guucuacucg	2280
aaagaagugc cucagaugug uauccccgga aagaucgagg aaguggugcu cgaggccagg	2340
acuauugaga ggaauaccaa gccuuaccgg aaggauagaga acuccauuaa cgguacuccu	2400
gacauaccg ucgagaucgg ggaacacauc cagcucaacg aaagcaaaau cgugaagcag	2460
gcccggcugg ccacuaaggg uccgaacgag uacauccagg aaaucgaaau ugagaaccug	2520
ucgcccggaa gcgugauuau uuuucgggug ucccuggacc cgcacgcca agucgccgug	2580
gguauccugc gcaaucaucu gacucaguuc agcccucacu ucaaguccgg cagccuugcc	2640
guggacaacg ccgauccgau ccugaagauc ccauucgccu cacucgccuc acggcucaca	2700
cuggccgaac ucaaucaugu ccucuaucgc ugugaauccg aagagaagga ggacggcgga	2760
gguugcuacg auauuccgaa uugguccgca cugaaaauac ccggacugca gggccucaug	2820
uccguguugg ccgaaauccg ccuaagaac gaccucggcc acccgauucg caacaaccuc	2880
agaucuggag acuggaugau cgauuacgug ucaaaccgcc ugaucucgag guccggcacu	2940
aucgccgaag ucggaaagug gcuccaagca auguucuucu accugaagca gauccucgc	3000
uaccugauac cuuguuacuu cgacgccauc cucauuggcg ccuacacuac ucugcuggau	3060
acugccugga agcaauagag cagcuucgug cagaacggaa gcacuuucgu caagcaucg	3120
ucgcucggga gcgugcagcu gugcggcguc ggaaaguuc cuuccugcc cauucugucc	3180
ccugcccuca uggaugugcc guaccgccuu aacgagaucua cuaaggagaa ggagcagugu	3240

ugcgugagcc	uggcugccgg	gcucccucac	uucucguccg	gaauucacag	augcuggggc	3300
cgcgacaccu	ucauugcccu	gcgagggau	cuguugauua	cuggccgcu	cugggagggc	3360
aggaauauca	uucucgccuu	cgcgggaa	cugcggcacg	gccugauccc	uaaccuccug	3420
ggagaaggaa	ucuaugcgag	auauaacug	agggacgccg	ugugguggug	gcuccagugc	3480
auccaggacu	acugcaagau	ggugcccaac	gggcuggaca	uccucaagug	ccccgugua	3540
cggauguacc	caacugauga	cagugcuccu	cugccggccg	guacucucga	ccagccacuc	3600
uuugaaguca	uccaggaggc	caugcagaag	cacaugcagg	gcuucauuu	ccgggagagg	3660
aacgccggac	cucagauuga	ccggaacaug	aaggacgagg	guuucuuuu	cacugccggc	3720
guggacgaag	aaaccggcuu	cgucucgga	ggaaacagau	ucaacugcgg	aaccuggaug	3780
gauaagaugg	gagaaagcga	cagagcgcg	aacaggggua	ucccugccac	uccccgggac	3840
ggauccggcc	uggaaauugu	gggacuuucc	aaguccgccg	ugcgguuggu	ccuggagcuu	3900
uccaagaaga	acaucuuccc	uuaccaugaa	gugaccguga	agcggcacgg	gaaggccauc	3960
aaagucuccu	acgaugaaug	gaaccgcaag	auucaggaca	auuucgagaa	gcuguuccau	4020
gucuccgagg	accuucuga	ccugaaugag	aagcauccca	accugguuca	caagagaggc	4080
aucuacaagg	acagcuacgg	agcuuccucc	ccuuggugcg	auuaccagcu	ccggccaaac	4140
uucacuaucg	ccaugguggu	ggcgccugaa	cuguucacca	cugaaaaggc	cuggaaggcg	4200
cucgaaucg	cggagaagaa	gcugcucggg	ccucucggga	ugaaaacccu	cgaccucgau	4260
gauauggugu	acugcggaau	cuacgauaac	gccuagaca	acgacaacua	caaccuggcc	4320
aagggaauca	acuaccauca	ggggcccag	ugguuguggc	cuaauggcu	cuuccugaga	4380
gccaagcucu	acuucucccg	ccucaugggc	cccgaacca	cugccaagac	caucgugcuc	4440
gugaagaacg	ugcucucccg	gcacuaugug	caccuugagc	gcucgccaug	gaagggacug	4500
cccgaacuga	cuaacgagaa	cgcccaguac	ugcccuuucu	ccugugaaac	ucaggccugg	4560

uccaucgccca caauuuugga aaccucucac gaucuguag 4599

<210> 16

<211> 4599

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 經密碼子優化之 AGL 編碼序列

<400> 16

augggacauu caaagcaau cgggauucug uuacuuaug agauggagaa guuggagaaa 60

acauuguuuu gacucgagca gggcuacgaa cugcaguuc gccugggccc uacacuacaa 120

gggaaagccg ucaccgucua uacaaacuau cccuuccccg gcgaaacguu uaaucgggag 180

aaguucagau cucuggauug ggagaacccc accgaacggg aggaugauag cgacaaguau 240

ugcaaacuga acuugcagca gucuggcagu uuucaguauu auuuucugca agggaacgag 300

aaguccggcg gcggcuauau aguggucgac cccauccuuc gugugggagc ugacaaccu 360

guguugcccc uggacugugu uacacugcaa accuucugg cuaagugucu cgguccuuuu 420

gaugaauggg aaucgcggcu caggguggca aaagaauccg gcuauaacau gauucauuuu 480

acaccccugc aaaccucggg ccucucaagg aguuguuaca gccuugcaa ucagcuggag 540

cugaaccccg acuuuuuccg uccaaccgg aaguauacuu ggaacgacgu gggccagcuc 600

guagaaaagc ugaaaaagga guggaacgug aucuguauaa ccgauguggu cuauaaccac 660

accgccgcc aaucgaagug gauccaggag cauccgagu gugcuuacaa ccucgugaac 720

agccccauc uuaagcccg uuggguacuu gaccgcgcac uuuggagguu uuccugugac 780

guggcugagg ggaaguauaa ggaaaaggc auccccgcc ugaucgaaa cgaccaucac 840

augaacagua uacggaagau cauugggag gauauuuuc ccaaacugaa gcugugggag 900

uuuuucaaag uggaugugaa caaggcuguc gaacaguua ggaggcugcu gaccaagaa 960

aauagacgcg ugacuaagag cgacccaaau cagcauuuga caauuauaca ggaccccgaa	1020
uaucgccgau ucggcuguac cguggauaug aaauaucgau ugacuacuuu cauccccac	1080
gacaagggcc ccgccgcua uagaggaugc uguaauggu uucauaagcg aauggaggag	1140
cugaacucug agaagcacag gcugauuaac uaucaucagg aacaggccgu uaacuguuug	1200
cugggcaacg uguuuuauga acggcuugcc ggccauggcc cgaaguuggg cccgguuaca	1260
agaaagcauc cacuugugac ccgcuacuuc accuuuccgu ucgaagaaau ugacuuuagc	1320
auggaggagu caaugaucca ccuccccaac aaggcuugcu uucuuauaggc ucacaacggc	1380
ugggugaugg gcgacgaccc ccugcggaac uuugcggaac cgggcucaga ggucuaucua	1440
agaagggaac ugauuugcug gggcgacucc gugaagcuga gauacgggaa caagccugag	1500
gauugcccu accucugggc ucacaugaaa aaguauacag aaauuacugc uacguuuuc	1560
caaggcguac ggcuugacaa cugucacucc accccacugc augucgccga guauauguua	1620
gaugcugcuc gaaacuugca gcccuaauug uauguggucg cugaacuguu uacggggagu	1680
gaagaucucg acaacgucuu uguaaaccga cugggcauca gcucgcuaau ucgggaggcc	1740
auguccgcuu acaacuccca ugaggaaggc cgccuuguau aucguuauagg cggcgaaccc	1800
guggggagcu uuguucaacc gugucuacgc cccugaugc ccgccaucgc ucaugccua	1860
uucauggaua ucacucauga caaugagugu ccuaauuguc auaggagugc uuauagccc	1920
cucccaagca caacgaucgu guccauggcu uguugugcua guggcuccac aagaggcuau	1980
gacgaacugg ugccccauca aaucuccgua gugucugaag agagauuuua caccaagugg	2040
aaccccgagg cucucccuuc aaacacugga gagguuaacu uucaauccgg gauuauugcu	2100
gcuagaugug cuaucagcaa gcuccaucag gaacugggcg caaagggcuu cauucaaguu	2160
uauguagacc agguugacga ggacauagu gcaguaacuc ggcauucccc uucgauacau	2220
cagucugucg uggccguguc caggacagca uuucgcaauc ccaagacuag cuuuuacucc	2280

aaagaaguac cacaaaugug uauccccggg aagaucgagg aagugguacu ggaagcccgg	2340
acuauugaga gaaacaccaa gccguaucgg aaggacgaga auucuaucac cggcacaccu	2400
gauauaacag uggaaauacg cgaacacauu caguugaug aguccaagau cgugaagcag	2460
gccggcgucg ccaccaaggg cccaacgag uauauccagg agaucgaauu ugaaaaccug	2520
agccccggcu cuguuauuau auuucggguu ucauuagauc cucaugcuca aguggcugua	2580
ggcauccucc ggaaucaucu gacucaguuc ucucccacu ucaagagcgg cagccuggcu	2640
gucgauaaug ccgaccccau acuaaagauu ccuuugcuu ccuggcuuu aaggcugacc	2700
cuggcugaac uuaaucaauu ccuauaccga ugcgaaagcg aagagaagga agauggcggc	2760
ggcuguuacg auaucccgaa cuggagcgca cugaaauaug cuggcuuaca aggccucaug	2820
aguguguugg cugagauuag acccaagaau gacuugggcc auccauuuug uaacaaccug	2880
agaagcggcg acuggaugau cgauuacgug ucuaaccgac ucaucuccg aagcggcacc	2940
auugcugagg uuggcaaaug gcugcaggcu auguucuuu aucugaaaca gauuccucgg	3000
uaccugauuc ccuguuauu cgacgcuaau cugauuggcg cauauaccac gcucuuggac	3060
acugcaugga agcaaauag cuuuuuguc caaauggcu ccacuuuug uaaacaucug	3120
aguuugggca gcgugcaguu auguggcggu ggcaauuuc caagccugcc cauacugucc	3180
cccgcucuga uggacguccc cuaccgacug aacgagauc ccaaggaaa ggaacagugc	3240
ugugugucuu uagcugccgg cuugccgcau uuuucaagcg gcauuuuccg guguuggggu	3300
cgggacaccu ucaucgcacu gagaggcauu cugcugauc cuggccgcua uguggaagcu	3360
aggaauauca uuuuagccuu ugcggguacc cuucggcacg ggcugaucac caaucuuuug	3420
ggcgaaggca ucuacgcacg uuacaaugc cgggaugccg uauugggug gcuccaangu	3480
auccaggacu auugcaagau gguucccaac ggccucgaua uccugaagug ccccuguca	3540
aggaugauuc cuaccgaug cagugcucc cuuccugcug gcaccugga ucagccgcuc	3600

uuugaaguua uucaggaagc aaugcaaaag cauauagcagg gcauccaguu ucgggaaaga	3660
aacgcuggcc cgcaaaauaga caggaacaug aaggaugaag gcuucaauau uacugcuggc	3720
guagacgaag agacaggguu cgucucaggc ggcaauaggu uuaacugugg cacuuggaug	3780
gacaagaugg gcgaaucuga ccgcgcgagg aacagaggca ucccagcaac accgagggac	3840
ggcagcgugc uggagauugu gggccugucu aagucugccg ugcgcuggcu acucgaacug	3900
uccaagaaga auaucuuucc cuaucaugaa gucaccguaa agcggcaugg caaagcuauu	3960
aagguuuccu augacgagug gaacaggaag auucaggaca auuuugagaa gcuguuccau	4020
gugucggagg acccuagcga ucucaacgag aagcacccca acuuaguaca uaagaggggc	4080
aucuauaagg auagcuauagg gcguagcagc ccuuggugug acuaucagcu ccgucccaac	4140
uuuaccuug cuauuguagu ggcgcccag uuguuuacca cugagaaggc uuggaaggcu	4200
cuugaaauag ccgagaagaa auugcugggc cccucgggca ugaaaacucu ggaucgccau	4260
gacaugguau acuguggcau cuaugacaau gccucggaca augacaauua caaucuggcc	4320
aagguuuua acuaucacca gggcccugaa uggcuguggc cuauuggcua uuuucuucgc	4380
gccaaagcuau auuuuaguag gcugaugggu ccagaaacaa cugcaaagac aaauugucuc	4440
gugaagaacg ugcuuucccg gcacuaugug caucuggaaa ggaguccaug gaagggcuug	4500
ccggaauuga cuaacgagaa cgcccaguau uguccuuuu cuugugaaac ucaggccugg	4560
uccauugcua cuauucugga gacucuauau gacuuguag	4599

<210> 17

<211> 4599

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 經密碼子優化之 AGL 編碼序列

<400> 17

augggccaau ccaagcaaau ucgaauucug cugcugaacg aaauggaaaa guuggaaaag	60
acauuguucc gucuggagca gggcuauagag cugcaguuaa ggcuggggcc gacguugcag	120
ggcaaagccg ugaccguaua uacuaacuau cccuucccug gcgaaacguu uaaccgggag	180
aaguuucgu cacuggacug ggagaaucac acggaaaggg aggacgauag cgauaaguac	240
uguaaacuga aucugcaaca gucugggcucu uuccaauuu auuuucugca agggaacgag	300
aaguccgggg gcggcuauau uguaguggac cccaucuuga gaguggggcg ugacaaccu	360
guauuacccc uugauugcgu gacgcugcag accuucugg cuaaguguuu gggcccuuc	420
gaugaguggg aaagccggcu gaggguggcc aaggagagcg gcuaauauau gauucauuu	480
accccuuugc aaacucuggg gcucucuagg agcuguuauu ccuuggcuaa ucagcuggaa	540
cugaaccccg auuuuagccg gccaaccga aaguauacau ggaugacgu ugaggcaauug	600
guugagaagc ugaagaagga auggaauuu auauguauaa cagacuggu guauaaccu	660
accgcugcua auucgaaaug gauucaggaa cauccugagu gcgccuacaa ccucguaaau	720
aguuccauc ugaagccggc uugggugcug gacagggcuc ucuggagguu uagcugugau	780
guggccgaag ggaaguauaa ggagaagggu auccgggcuc uguugagaa cgaccaccu	840
augaacagua uaaggaagau aaucugggag gacauuuu ccaacugaa gcugugggaa	900
uucuucaag uggacugaa caaggccgu gagcaguua gacguugcu gacacaagag	960
aaccgaaggg ucaccaagag ugaccuaac cagcaucuua cauuuacca agaccccgag	1020
uauugcgu uuggcuguac uguggacau acauugcuc ugaccacuu uauacccac	1080
gauaagggcc ccgcugcuau cgaagagugu uguaacuggu uccacaagag gauggaagag	1140
uugaacucug aaaagcauc gcugauuaac uauaucagg aacaggcugu gaacugccug	1200
cucggcaacg uauucuacga gagauuggcu ggcauggac cuaagcuggg cccgguuacg	1260
agaaagcauc ccugguuac gcgguuuu accuucccgu uugaggagau uguuuuagc	1320

auggaagaau ccaugaucca ccuccccaac aaggcuugcu uccugauggc acauaacgga	1380
uggguuaugg gcgacgaccc ccugaggaau uuugcugaac ccggcuccga agucuaucug	1440
agaagggaac ugaucuguug gggcgacucc gucaaguugc gcuauggcaa uaagccugag	1500
gacuguccau aucugugggc ucacaugaag aaguacacag agaucaccgc uacauacuuu	1560
cagggcguca ggcucgacaa uugucacucc acaccccugc acguggcuga guauaugcug	1620
gaugccgcua ggaaucucca gccuaaccua uauguggucg cugaacuguu caccggcucu	1680
gaggaucugg auaauguguu ugugacacgc cugggcauca gcucccugau ccgcgaggcu	1740
augagugccu acaauaguca cgaggaaggc cggcuugugu accgcuaugg cggcgaaccc	1800
gugggcagcu uuguacaacc uugucugcgg ccucugaugc ccgcuaauugc ucacgcuuug	1860
uuuauggaca ucaccauga caacgaaugu cccauuguac accggucugc uuacgacgcu	1920
cugcccucca caacuauugu caguauggcu uguugugcau cuggcucaac ucggggcuac	1980
gacgaauuag uuccgcauca aaucucugua guguccgaag aacgguuuuu uacaaaugg	2040
aaccccgag cgcugcccuc caauaccggc gaagugaacu uucagucugg gaucaucgcc	2100
gcuagaugug cuauuucuaa acugcaucag gaacuggggc cuaagggcuu uauucaagua	2160
uauguggacc aggucgacga ggacaucgua gcuguaaccc ggcacagccc cagcauacau	2220
cagagugucg uggcuguguc uagaacagcu uuuaaggaacc caaagaccuc uuuuuacucc	2280
aaagagguuc cacagaugug uaucccgggc aaaaauaggg aaguggucuu ggaggccagg	2340
acaauugagc guaauacgaa gcccuauaga aaggauagaga auagcaucaa cggcacuccu	2400
gauaucacug uggaaauccg ggagcauaua caguugaacg agucuaagau cguaaagcag	2460
gcugguguag cuaccaaggg ucccaaugag uauauucagg aaauugaguu ugaaaaccug	2520
uccccgggca gcguauuuau cuuuagaguc agucucgacc cccaugcuca aguggcagug	2580
gggauccugc ggaaccauuu gacucaguuc ucccccauu uuaagucugg cagucuggcc	2640

guugacaacg	cugaccccau	auugaagauu	cccuugcuu	cccuggcuuc	acgguugacc	2700
cuggccgaac	ugaaccagau	uuuauaucgc	ugcgaguccg	aggaaaagga	ggauggcggc	2760
ggcuguuau	acauucccaa	cuggucugcu	cuaaaauacg	cugggcugca	gggucugaug	2820
agugugcugg	cugaaaau	ccccagaac	gaccugggcc	auccauuuug	caacaaucug	2880
cgcaguggcg	acuggaugau	ugauuuugug	uccaaccggc	ugauuagucg	gagcggcacg	2940
aucgcagaag	ucggcaaaug	gcuccaggcu	auguuuuuuu	accuaaagca	gauacccaga	3000
uaccugaucc	cuuguuauuu	ugacgcuaua	cugauuggcg	cuuacacaac	cuugcuggac	3060
accgccugga	agcagaugag	cagcuuuguc	caaaauggca	gcacauucgu	gaagcauuug	3120
ucucugggca	gugugcagcu	guguggcgug	ggcaauuuuc	caaguugcc	gauccugucu	3180
cccgcuuuga	uggaugugcc	auaucgacug	aacgagauaa	ccaaggaaaa	ggaacagugu	3240
uguguuucac	ucgcugcugg	cuugccccau	uuuuccucug	gcuuuuuccg	auguuggggg	3300
agggacacau	ucauugcccu	gcgugggauc	cugcugauua	ccggccgcua	cguugaggcu	3360
agaaacauua	uuuuggcuuu	cgccggcaca	uugagacaug	gucugauacc	caaucugcug	3420
ggcgaaggca	uauaugcuag	guauaacugu	cgcgacgcag	ugugguggug	gcugcaaugc	3480
auccaggauu	auugcaagau	gguuccuaac	ggccuagaca	uccugaagug	cccagugucc	3540
cggauguauc	caaccgauga	uucagcuccc	cugcccgccg	guacacugga	ccaaccccug	3600
uucgaaguua	uucaagaagc	caugcagaag	cacaugcagg	guaucaguu	ucgagagagg	3660
aaugcaggcc	cccaaauuga	ccggaacaug	aaggaugaag	gcuucaacau	uacugcuggc	3720
gucgacgaag	aaacaggguu	uguguacggc	ggcaaccggg	uuaacugcgg	cacauggaug	3780
gacaagaugg	gcgaaagcga	ucgcgcacgg	aaccggggca	uccccgccac	gccgcgugau	3840
ggcucugcug	uggagaucgu	cggccucagc	aaauccgcug	uccgauggcu	guuagagcug	3900
ucgaagaaga	acaucuucc	cuaccaugag	guuaccguua	agagacacgg	caaagcuau	3960

aaagugucuu augacgaaug gaauagaaag auucaagaca acuucgagaa acuguuucau	4020
guguccgagg aucccagcga ccucaacgaa aagcauccca aucucguaca uaagaggggc	4080
aucuauaagg acucauaugg cgcaucaagu ccuuggugcg acuaucagcu ucggcccau	4140
uucacgaucg caauggucgu ggcacccgag cuguuuacua cggagaaggc uuggaaggcu	4200
cuggaaaucg cugagaagaa gcugcugggc cccuugggca ugaaaaccu ggaucgac	4260
gacaugguau acuguggcau auaugacaac gcucuggaua acgauaacua uaaauuggcu	4320
aaaggcuua auuauacca gggcccagaa uggcuauagg ccuuggcua cuuucugcga	4380
gcuaagcuau auuuuucug ccugaugggc ccugaaacca ccgcuaagac uaucgugcuc	4440
gucaagaacg uacugaguag gcauuacgug cacuuggagc gcagccaug gaaggguug	4500
ccggaacuga cgaacgaaa cgcucaguau uguccguuu cuugugaaac acaggcuugg	4560
aguauugcua cuauccugga aacucuguac gaucuguag	4599

- <210> 18
- <211> 4599
- <212> RNA
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> 經密碼子優化之 AGL 編碼序列

<400> 18	
augggucauu ccaacaaau uaggauccug cuguugaacg aaauaggaaa gcucgaaaag	60
accuuauuuc gccuggagca gggcuauagag uugcaguuuc ggcugggacc aacucugcaa	120
ggaaaggcug uaaccgugua cacaaauuau ccuuuucccg gcgaaacguu uaacagggag	180
aaguuucgau cucuggauug ggagaacccc acugaaaggg aggacgauag cgacaaguau	240
ugcaaacuga aucugcaaca guccggcagc uuucaauuu auuuucugca agggaacgaa	300
aagagcggcg ggggcuaauu uguaguagac ccuauacuga gagucggagc ugacaaccu	360

guucugcccu uggacugcgu gacacugcag accuuuuugg cuaagugucu gggcccccuu	420
gaugaauggg agagucggcu ccguguggcu aaggagagcg gguacaauau gauucacuuu	480
acccccugc aaacuuggg acuuucccg agcuguuaua gccuggcaaa ccagcuggag	540
uugaauccug acuuuuccg cccaaauagg aaguauaccu ggaacgacgu gggccaacug	600
guggagaagc ugaagaagga guggaacgug aucugcauuu ccgacgucgu guauaaucan	660
accgcccca acuccaagug gauacaggaa cauccugagu gugcuuacaa ccucguaaac	720
uccccgcauc ugaagccagc uuggguucug gauagagcuu uguggcgguu cagcugugac	780
gucgugagg gaaaguacaa ggaaaaagg auuccugcuc ucaucgagaa ugaccaccac	840
augaacagua uuaggaagau uaucugggag gacauuucc cgaagcuaaa gcugugggaa	900
uucuuccaag uggacgugaa caaggccgug gagcaguucc gacggcuguu aacucaagag	960
aaccguaggg ucacaaauc ggauccuaac cagcaccuga ccauuaucca agaccggaa	1020
uauccggcu ucggcuguac uguggacaug aacauugcuu ugacaacuuu cauucccac	1080
gacaagggu cagcagcuau cgaggaaugu uguaauggu uucauaagcg gauggaggaa	1140
cucaacuccg agaagcauag gcugauuaau uaucaucagg aacaggcugu gaauugucug	1200
uugggcaaug uuucucaga acggcuggcu ggccauggcc ccaaacucgg accuguuaca	1260
aggaagcauc cacugguuac ccgauacuuu accuuuccau uugaagaaau ugauuuuagc	1320
auggaagaau ccaugaucca ucuaccuaac aaggccuguu uucugauggc ccuaacggc	1380
uggguuauagg gagaugauc cuugcggaac uuugcugaac ccggaucuga aguauaucug	1440
cggagagagu ugauuuugu gggcgacucc guaaagcugc gcuauggcaa caagccagag	1500
gacugucccu auuuguggg ucauauaag aaguauaccg agaucaccgc uacguauuuu	1560
caaggcgua ggcucgauaa uugucauucc acuccgcugc auguugcuga guauauguug	1620
gacgcugcuc gaaucugca gcccauuug uauugugg ccgagcuguu uaccggcucc	1680

gaggaccucg auaacguguu cgucacgcga cuaggcauca gcagcuugau ccgggaagcc	1740
auguccgcuu auaacuccca cgaggagggc cgacuggucu accgcuauagg cggcgaacca	1800
gugggcaguu uuguacagcc uugucugagg ccccucaugc ccgcuauugc ucaugcucug	1860
uucauggaca uuacucauga uaacgagugc ccuauagugc aucgguccgc cuacgacgcc	1920
cugccgagca cuacaauagu guccauggcu uguugugcaa gcgggagcac ccgcggcuau	1980
gacgagcugg ugccgcauca aaauaucugua gucagcgaag aaagguuuu uaccaagugg	2040
aacccggaag cuuuaccuuc caauacuggg gaagugaacu uucagagcgg cauuaucgu	2100
gcgagaugug cuauauccaa guugcaucag gaacuggggg caaagggguu uauucaagua	2160
uauguagacc agguugacga agauauagug gcugugacac gccacagccc aagcauccac	2220
caguccgugg uggcugucag ccggacugcu uuucgcaacc caaagacaag cuuuuauagc	2280
aaagaagugc cgcagaugug cauucccggc aaaaugagg aggucgugcu ggaggcuagg	2340
acuaucgaaa ggaacaccaa gccguacagg aaggacgaga auuccaucaa cgggacucca	2400
gauauuacag uugagaucgg ggaacauuu caguugaaug agucgaagau uguuaagcag	2460
gcuggcguag cuacaaaggg gccaaacgag uauauucaag agauagaauu cgaaaaccug	2520
agccccgguu ccgugaucan uuuucgagug ucccuggauc cucaugcuca aguggccguu	2580
ggcauucuga gaaaccaucu cacacaauuu ucccucacu uaaaaagugg cagccuggu	2640
guggacaacg ccgauccgau ccugaagauu ccuucgcuu ccugggcuag ucgccugaca	2700
cuggcugaac uaaaccagau ucuuuaccgc ugugaaucug aagagaagga ggacggcggc	2760
gguugcuau acaucccaaa uuggagcgcu cugaaauacg cugggcugca gggccucaug	2820
agcguacugg cagaaucag acccaagaac gaccugggcc acccuucug uaacaaccug	2880
agguccggcg auuggaugau cgacuauug ucgaacagac ucaucucaag aagcggcacu	2940
auagcugagg ucggcaaug guugcaggcu auguucuuu aucugaagca aauccgcgg	3000

uaucugaucc cgugcuauuu ugacgcuaua uugaucggcg cuuauacgac uuugcuggac	3060
acagccugga agcagauguc cagcuucgug cagaacggca gcacuuuugu gaagcaccug	3120
agucugggcu caguacagcu guguggcgug ggcaauucc ccagccuacc aaucugucc	3180
cccgucuga uggauguucc cuaucggcug aacgagauua ccaaggaaaa ggagcaaugu	3240
ugcgugagcc uggcagccgg ccugccccac uuucuuuccg gcauuuuucg cuguuggggu	3300
cgggacaccu ucauugcacu gcggggcauc cuguuaauca ccggccgcu uguggaagcu	3360
agaaauauua ucuuggcuuu ugcuggcacu cugcgacacg gccugauccc caaccuucug	3420
ggcgaaggca ucuauugcug cuacaauugu cgcgacgcc ucugguggug gcugcagugu	3480
auacaggacu auugcaagau ggugccaaau ggccuggaca uccuuaaaug uccaguucc	3540
cggauguacc caacugacga cagcgcuccu uugccugccg gcacacugga ucagccgcug	3600
uuugaaguga uccaggaagc uaugcagaag cauaugcagg gcauucaguu ucgggaacga	3660
aaugcuggcc caaaauuga cagaaacaug aaggaugagg guuuuacau uacugcuggc	3720
gucgaugaag agacaggguu uguguacggc ggcaacaggu ucaacugcgg cacauggau	3780
gacaagaugg gcgaauauga ccgugcuagg aacaggggaa uccccguac cccccgggac	3840
ggcagcgug uggaauucgu aggcugucc aaguccccg uucgcuggcu ucuggagcug	3900
agcaagaaaa acaucuuucc cuaucacgag gucacaguga agagacaugg caaagcuau	3960
aaagucucuu acgaugagug gaauagaaag auucaagaua acuuugaaaa guuguuccac	4020
guuucggagg accccagcga ucugaaugag aagcauccca acuuggugca caagaggggc	4080
auauacaagg acucuuauug ugcuagcagc ccuuggugcg acuaucagcu gaggccaac	4140
uuuacuaucg ccaugguggu ggcaccggaa cuguuuacaa cggagaaggc uuggaaggcu	4200
cuggaaaug cugagaagaa guugcugggg cccugggga ugaaaacgu ggauccagac	4260
gacauggucu acuguggcau auaugauau gcucuggaua acgauaaua caaucuggcu	4320

aaggguuuca acuaucauca ggggccagag uggcucuggc cuauuggcua uuuccuccgu	4380
gcuaagcugu acuuuucucg ccugaugggg ccagaaacua ccgcaaagac cauuguauug	4440
gucaagaacg ugcugagccg gcauuaugua cauuggaac gguccccuug gaaaggccug	4500
cccgaacuca cuaacgagaa cgcucaguau uguccguuuu ccugcgaaac ccaggcuugg	4560
uccaucgcaa cuauuuugga aaccucguac gaccuguag	4599

- <210> 19
- <211> 4599
- <212> RNA
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> 經密碼子優化之 AGL 編碼序列

<400> 19	
augggccaca gcaagcaau cagaauccuc cugcucaacg agauggaaaa gcucgaaaag	60
accucguuca gacuggagca gggauacgag cugcaguucc gccucggacc aaccuccaa	120
gggaaggccg ugaccgugua caccaacuac ccauucccg gagaaaccuu caaccggga	180
aaguucagga gccuggacug ggaaaacccc accgagagag aggacgacag cgacaaauac	240
ugcaagcuga accuccaaca gagcggcagc uuccaguacu acuuccucca aggaaacgaa	300
aagagcgggg gcggcuacau cgugguggac ccaauccugc gggucggggc agacaaccac	360
gugcugccac uggacugcgu gacacugcag accuuccug ccaagugccu gggaccguuc	420
gacgaauagg agagccggcu gcggguggcc aaggagagcg gcuacaacau gauccacuuc	480
acaccgcucc aaaccucgg ccugagcaga agcugcuaca gccuagccaa ccagcuggag	540
cucaaccggg acuucagcag gcccacaga aaguacaccu ggaacgacgu gggacagcuc	600
guggaaaagc ugaaaaagga auggaacgug aucugcauca ccgacuggu guacaaccac	660
accgccgcca acagcaaaug gauccaggaa caccgggaau gcgcguacaa ccucgugaac	720

agccccacc ugaagccggc cuggguacug gacagggcac uguggcgcuu cagcugcgac	780
guggccgaag gaaaguacaa ggagaagggc auccccgcc ugaucgagaa cgaccaccac	840
augaacagca uccggaagau caucugggag gacaucuucc caaagcugaa gcugugggag	900
uucuuccaag ucgacgugaa caaggccgug gaacaguuca gacgccugcu gacgcaggag	960
aaccggaggg ucaccaagag cgaccccaac cagcaccuga ccaucaucca agacccggaa	1020
uaccggagau ucggaugcac cguggacaug aacaucgcc ugaccaccuu caucccacac	1080
gacaaggggc cgcagccau cgaggagugc ugcaacuggu uccacaagag aauggaggaa	1140
cugaacagcg aaaagcaccg ccucaucaac uaccaccagg aacaggccgu gaacugccuc	1200
cucggaacg uguucuacga gcggcuggcc ggccacgggc ccaagcuggg ccccgugacc	1260
cgcaagcacc cgcucgugac gcgguacuuc accuucccg ucgagaaa ucgacuucagc	1320
auggaggaga gcaugaucca ccuccgaac aaggccugcu uccucauggc ccacaacggc	1380
ugggucaugg gcgacgacct gcugcggaac uucgcagagc ccggaagcga aguguaccuc	1440
agaagggagc ugaucugcug gggagacagc gugaagcugc gcuacggaaa caagcccgag	1500
gacugcccg uaccuguggg gcacauaag aaguacaccg agaucaccgc caccuacuuc	1560
caaggagugc ggcuaggaaa cugccacagc accccgcugc acguggccga guaucugc	1620
gacgccgcca gaaaccucca gccaaccuc uacguggugg cagagcuguu caccgggagc	1680
gaggaccucg acaacguguu cgugaccgga cucggcauca gcagccugau ccgggaagca	1740
augagcgccu acaacagcca cgaggaaggg aggcugguu acagauacgg aggagaacct	1800
gugggcagcu ucgugcagcc gugccugagg cccugaugc cagccaucgc gcacgcguc	1860
uucauggaca ucaccacga caacgaaugc ccgaucgugc accggagcgc auacgacgc	1920
cugccgagca ccacgaucgu cagcauggcc ugcugcgcca gcggcagcac ccgaggauac	1980
gacgagcugg ugccccacca aaucagcguc gucagcgaag aacgcuucua caccaagugg	2040

aacccggaag cacugccgag caacaccgga gaagugaacu uccagagcgg aaucaucgcc	2100
gcgcgcugcg cgaucagcaa acugcaccag gaacuggggag ccaagggguu cauccagguc	2160
uacgucgacc aaguggacga ggacaucgug gcagugaccc gccacagccc cagcauccac	2220
caaagcgugg uggccgugag ccggacagcg uuccggaacc ccaagacgag cuucuacagc	2280
aaagaggugc cccagaugug caucccgga aagaucgagg aaguggugcu cgaagcgcgc	2340
accaucgaac gcaacaccaa accguaccgc aaggacgaaa acagcauaaa cgggaccccc	2400
gacaucaccg uggagaucag ggaacacauc cagcugaacg agagcaagau cgugaagcag	2460
gccggggucg ccaccaaggg cccgaacgag uacauccagg agaucgagu cgagaaccuc	2520
agccccggga gcgugaucan cuucagaguc agccuggacc cacacgccc aguggccgug	2580
ggcauccucc ggaaccaccu gaccaguuu agccgcacu ucaagagcgg gagccucgcc	2640
guggacaacg ccgaccgcu ccugaagauc ccguucgca gccuggccag ccggcucacc	2700
cuggccgaac ugaaccagau ccuguaccgc ugcgagagcg aagaaaagga ggacggagga	2760
gggugcuacg acaucccaaa cuggagcgcg cugaaauac cgggccugca gggccugaug	2820
agcgugcugg ccgaaauccg cccaagaac gaccugggac acccauucug caacaaccug	2880
aggagcggag acuggaugau cgacuacguc agcaacagac ugaucagccg cagcggcacc	2940
aucgccgaag ucgaaaaug gcuccaggcc auguucuuc accugaagca gaucgccgg	3000
uaccugaucc cgugcuacuu cgacgccauc cugaucggcg ccuacaccac ccugcucgac	3060
accgccugga agcagaugag cagcuucguc caaacggga gcaccuucgu gaagcaccuc	3120
agccugggca gcgugcagcu gugcgggguc ggaaaauucc cgagccugcc cauccugagc	3180
ccggcgcuga uggacgugcc guacagacug aacgagauc ccaaggaaaa ggaacagugc	3240
ugcgugagcc uggccgccg acugccgcac uucagcagcg gcaucuuccg gugcuggggg	3300
cgcgacaccu ucaucgccc gcggggaauc cugcugauca cgggccgcu cguggaggcc	3360

cggaacauca uccuggccuu cgccggcacc cugcggcacg gacugauccc gaaccuccug	3420
ggagagggga ucuacgcccg guacaacugc cgggacgccg ugugguggug gcugcagugc	3480
auccaggacu acugcaagau ggugcccaac ggccuggaca uccugaagug ccccgucagc	3540
cggauguacc cgaccgacga cagcgccccg cuccccgccg gaaccucga ccagccacug	3600
uucgaaguga uccaggaggc caugcaaaag cacaugcagg gaauccagu cagagaacgg	3660
aacgccggac ccagauca ccggaacaug aaggacgagg gauucaacau caccgccgga	3720
gucgacgagg aaaccggcuu cgucuacgga gggaaccggu ucaacugcgg acauggaug	3780
gacaagaugg gagagagcga ccgcgccagg aaccgcggaa uccagcaac cccgcgggac	3840
gggagcgcag uggaaaucgu ggggcugagc aaaagcgccg ugcgguggcu gcucgaacuc	3900
agcaagaaga acaucuucc cuaccacgaa gucaccguga agagacacgg aaaggccauc	3960
aaagucagcu acgacgaug gaacaggaag auacaggaca acuucgagaa gcuguuccac	4020
gucagcgagg acccgagcga ccugaacgag aagcacccca accuggugca caagcgcggg	4080
aucuacaagg acagcuacgg cgcgagcagc ccguggugcg acuaccaacu gcgccccaac	4140
uucaccaucg ccauggucgu ggccccgaa cucuucacga ccgagaaagc guggaaggcg	4200
cuggagaucg cggaagaa gcuuccugga cccugggga ugaaaaccu ggaccccgac	4260
gacauggugu acugcggcau cuacgacaac gcgcuggaca acgacaacua caaccuggcc	4320
aaggguuca acuaccacca gggccccgaa uggcuauagg cgauaggcu cuuccugcgg	4380
gccaagcugu acuucagccg ccucaugggc ccagaaacca ccgcaaagac caucgugcug	4440
gucaagaacg uccugagccg ccacuacgug caccucgaga gaagcccaug gaagggacug	4500
cccgagcuga ccaacgaaa cgcgagcagu ugcccguuca gcugcgaaac ccaggccug	4560
agcaucgcca ccauccugga aacacuguac gaccucuag	4599

<211> 4599
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 經密碼子優化之 AGL 編碼序列

<400> 20	
augggccaca gcaaacagau ccggauccuc cuacucaacg aaauggaaaa gcucgaaaag	60
acucuguuucc ggcuggagca aggauacgag cuucaguucc gguuggggccc gacgcugcag	120
gggaaggccg ugacagucua cacuaacuac ccauuccccg gcgaaaccuu caacagagag	180
aaguucaggu ccucggacug ggagaacccc acugaacggg aagaugauuc cgacaaguac	240
ugcaagcuga accuccagca auccgguuca uuccaguacu auuuccugca aggaaacgaa	300
aagagcggag gaggcuacau ugugguugau ccaauccuuc gcgugggagc cgauaaucan	360
gugcugccgc uggauugcgu caccucugcaa accuuccugg cgaagugccu gggcccguuc	420
gacgaauggg aaucccgccu gcgggucgcc aaagaguccg gguauaacaug auccacuuc	480
acccacucc aaacucugg ccuguccaga uccugcuacu cguuggccaa ccaguuggag	540
cugaaccggg acuucucacg gccuaaccgg aaguacacuu ggaacgacgu cggacaacuc	600
guggagaagc ugaagaagga auggaauguc aucugcauua cugaugucgu guacaaccac	660
acggcggcga auucaagug gauccaggag caccagaau gcgccuacaa ccuggucaau	720
ucccucacc ugaagccggc cugggugcuc gaccggggccc uguggcgguu uucgugcgau	780
guggcggagg gaaaguacaa ggagaagggg auuccggcuc ucaucgaaaa cgaccaccac	840
augaacucca uccggaauu uaucugggag gacaucucc cgaaacuuua gcugugggaa	900
uucuucaag uggacgucaa caaggcugug gagcaguucc ggagauugcu gacacaagaa	960
aaccgccgcg ugacaaauc cgauccgaac cagcaccuga cuaucauua agaccggaa	1020
uaccggaggu uuggcugcac uguggacaug aaauccgcgc ugaccaccuu cauccgcac	1080

gacaagggac cggcagccau cgaagagugc uguaacuggu uccauaagag gauggaagaa	1140
uugaacucug aaaagcaccg gcugauuaac uaccaucagg aacaggccgu gaacugucuc	1200
cugggaaacg uguuucacga gcggcuggcg ggacacggac ccaagcucgg ccccugacc	1260
cgcaagcauc cucucgugac uagauacuuu acuuuccau ucgaggagau cgacuucucc	1320
auggaagaau caaugaucca ccuccuaac aaggcuugcu uucugauggc acacaacggc	1380
ugggugaugg gcgaugaccc ccugaggaac uuugccgagc ccggcuccga aguguaccug	1440
aggagagagc ugauuugcug gggggacagc gucaagcugc gcuauggaaa caagccggaa	1500
gauugcccuu accucugggc ccacaugaag aaguacacug agauuacugc caccuacuuu	1560
caaggagugc gccuggauaa cugccacuca accccgcugc augucgcuga guacauguug	1620
gacgcagccc ggaaucugca accgaaccuc uacguggugg cggagcuguu caccggcucg	1680
gaggaucucg acaacguguu cgugacucgc cugggcacuc caucgcugau ccgggaagca	1740
auguccgccu acaacuccca ugaggaggggu cggcuggugu accgcuacgg cggagaaccc	1800
gugggguccu ucgugcaacc gugccugcga cccugaugc ccgccaucgc ccaugcccuc	1860
uuuauggaua uuaccacga uaacgaugc ccuauugc accgcucagc cuaugaugcc	1920
cuccccucca ccaccaucgu guccauggcc ugucgcgccu cggggagcac ccgggguau	1980
gacgagcugg ugccgcacca gauuucggug guguccgagg agagauucua caccaagugg	2040
aaccagaag cucugccguc aaacacugga gagguuaacu uucaguccgg uauuaugcc	2100
gcuaugug cuauuagcaa acugcaccaa gagcugggcg ccaaggguu cauccaaguc	2160
uacgucgauc aggucgacga ggacaucgug gcugucacua ggcacucacc uagcauccac	2220
cagagcgugg ugcccugag ccgcacugcc uuccgcaacc caaagaccag cuuuuacucc	2280
aaggaggucc cucagaugug cauuccugga aagaucgaag aagugguccu ggaagcccgg	2340
accaucgaac gcaacaccaa gccuuaccgg aaggacgaaa acucgaucaa cgguaccccg	2400

gauauuacug	uggagauucg	cgaacacauc	cagcucaaug	aguccaagau	cgugaagcag	2460
gccggagugg	caaccaaggg	gccgaacgag	uacauccagg	agaucgaauu	cgagaaucuc	2520
agcccuggca	gcgugaucan	cuuccgagug	ucguuggacc	cacaugcuca	ggucgccgug	2580
ggcauccuga	ggaaccaccu	gacccaguuu	uccccgcauu	ucaaguccgg	uucgcuggcc	2640
guggacaacg	cagauccgau	ccugaagauc	ccuucgccu	ccuuggcuuc	gcgccucacg	2700
cuggccgagc	ugaaccagau	ccuguauaga	ugcgaauccg	aagaaaagga	agauggaggc	2760
gguguuuacg	acaucccgaa	cugguccgcc	uugaaauacg	ccggacugca	gggauugaug	2820
uccgugcugg	ccgaaauuag	accgaagaac	gaccuggggc	acccguucug	caacaaccuc	2880
cggucggggg	acuggaugau	ugauuacgug	ucgaaccgcc	ucaucucccg	guccgguacu	2940
auugcggagg	ucggcaaaug	gcuccaggcc	auguucuucu	acuugaagca	aaucggccgc	3000
uaccugaucc	ccugcuacuu	cgacgccauc	cugaucggag	ccuacaccac	ccugcuggac	3060
accgcgugga	agcagauguc	uagcuucguc	cagaacggcu	ccaccuucgu	gaagcaccug	3120
ucacugggcu	cagugcagcu	gugcggaguu	ggaaaguucc	ccagccugcc	uaucugucc	3180
ccggccuuga	uggacgugcc	guacagacug	aacgaaauca	cuaaggagaa	ggagcagugu	3240
ugcgugucgu	uggcggccgg	gcugccccac	uuuucagcg	ggauuuuccg	gugcugggga	3300
agggacaccu	ucaucgcgcu	gcggggaauc	cugcugauua	ccggacgcua	cguggaggcu	3360
cggaacauca	uucucgcguu	cgccggcacc	cugcgccaug	gacugaucce	uaaucugcuu	3420
ggagaggggca	ucuacgcucg	guacaacugc	agagaugccg	ugugguggug	gcuccaaugc	3480
auccaggauu	acugcaagau	ggugccuaac	ggucuggaca	uucugaagug	cccugugucc	3540
cgcauguacc	ccaccgacga	cuccgcccc	cugccugccg	gaaccucuga	ccagccucug	3600
uucgaaguca	uccaagaggc	caugcagaag	cauugcagg	gcauucaguu	ccgcgaacgg	3660
aacgcagggc	cccagaucga	ccggaacaug	aaggauaag	gguucaacau	caccgccgga	3720

guggaugaag agacuggauu ugucuacgga ggaaaccgcu uuaacugcgg gaccuggaug	3780
gacaagaugg gagagucaga cagggccaga aaugaggaa uccccgcgac cccgcgcgac	3840
ggauccgccg uggagauugu gggccuguca aagagcgccg uccgcuggcu gcuggaacuu	3900
agcaagaaga acaucuuccc uuaccacgaa gugaccguga aaagacaugg caaagccauc	3960
aaagucuccu acgacgagug gaaccgcaag auucaggaca acuucgaaa gcuguuccac	4020
guguccgaag auccuccga ucugaacgag aagcauccga accuggucca uaagcgggga	4080
aucuacaagg auagcuacgg ugccagcucg ccguggugug acuaccagcu gcggccaaau	4140
uucacgauug cgauggucgu cggcccugag uuguucacca cugagaaggc cuggaaagcc	4200
cuggaaaauag ccgagaagaa auuacugggg ccacugggca ugaaaacucu cgaccugac	4260
gacauggugu acuguggaau cuacgacaac gcacuggaca acgauaacua caauuuggcc	4320
aagggauuca acuaccacca gggggccgaa uggcuguggc cuaucggaua cuuccuucgg	4380
gcaaagcuuu acuucucccg ccugauggga ccugaaacua cugccaagac cauugucuu	4440
gugaagaacg ugcucucacg gcacuacgug caccuggaga gaucuccgug gaaggggcuc	4500
ccggagcuga ccaacgagaa cgcccaguac ugcccuuucu ccugcgaaac ccaagccugg	4560
uccaucgcca ccuacuuga aacucuguac gaccuguag	4599

<210> 21

<211> 4599

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 經密碼子優化之 AGL 編碼序列

<400> 21

augggacacu ccaagcagau ccgcauucuc cuccugaacg aaauggaaaa gcuggaaaag	60
---	----

accuauuuuc gccuugaaca aggauacgag cugcaguucc ggcuuggacc gaccuccaa	120
--	-----

gggaaagcug ucaccgucua caccaacuac ccuucccg gggagacuuu caacagagag	180
aaguucagau ccuuggacug ggaaaaucc acggaacggg aggacgacuc cgauaaguac	240
uguaaaacuga accuccagca gucgggaucg uuccaguacu acuuccuaca agggaacgaa	300
aaguccggug gugguuacau cgugguggac ccgauccugc gcgugggggc cgacaaccac	360
gugcugccgc uggacugcgu gacucugcaa accuuccugg ccaagugccu cggcccguuc	420
gaugaauggg agucgagacu gcggguggcc aaggaaagcg gauacaauau gauucacuuu	480
acuccgcugc aaaccucggg gcugucgcgc uccugcuacu cgcucgcuaa ccagcuggaa	540
cugaauccgg auuuuagccg gccgaaccgg aaguauacgu ggaacgacgu cggucagcug	600
gucgagaagc ucaagaagga guggaacguc auuugcauca ccgacguggu cuacaaccac	660
accgcggcca auuccaagug gauccaggaa caccggagu gcgccuauaa cuuggugaac	720
ucccucauu ugaaaccgc augggugcuc gaccggggcc uguggcgcuu uucaugcgac	780
guggcggag ggaaguacaa ggaaaagggg auuccgccc ugaucgagaa cgauaccac	840
augaacucua uucgcaaaau caucugggag gauaucuucc cuaagcuaa gcugugggaa	900
uucuuccaag ucgacgucaa caaggccgug gaacaauuca gaaggcugcu gaccaagag	960
aaccgcagag ugaccaaguc ggaccggaac cagcaccuga cuauaaucca ggaccggaa	1020
uaccggaggu ucgguugcac cguggacaug aacauugcac ucaccacuu cauccgcac	1080
gauaaggguc cggcggcgau ugaggagugc ugcaacuggu uccacaagcg gauggaggaa	1140
cugaacuccg agaagcaccg gcugauuaac uaccaccagg aacaggcugu gaauugccug	1200
cuggggaacg uguucuacga acggcucgcc ggccacggcc ccaagcuggg gcccguacc	1260
cgcaagcacc cgcucgugac ucgauuuuc accuucccg ucgaggaaau ugauuucucc	1320
auggaggaau caaugaucca ucugccgaac aaggccuguu ucuugauggc ccacaacggc	1380
uggguugaugg gagaugaccc gcugagaaau uucgccgagc cgggguccga gguguaccug	1440

aggagagaac ucaucugcug gggggauucc gugaaacugc gcuacgggaa caagcccgag	1500
gacugccccc accugugggc acauaugaag aaguacaccg aaauaccgc caccuacuuc	1560
caaggggucc ggcuggauaa cugccauuca acuccgcucc auguggccga auacaugcug	1620
gacgccgcac ggaacuugca gcccaccuc uacguggugg ccgaacucuu cacugggagc	1680
gaagaucugc auaacuguu cgugacccgg cucggauuu cgagccugau ccgggaagcg	1740
augucugcuu acaacucgca cgaagaggga aggcuggugu acagauacgg gggggagccc	1800
gugggauccu ucgugcaacc gugccugagg ccgcuuaugc ccgcgaucgc ccacgcucug	1860
uucauggaca uacccacga caacgaaugu ccgauugucc accggagugc cuacgaugcc	1920
cuuccgagca cuaccaucgu gucgauggcg ugcugugcgu ccgggucua cgcggcuac	1980
gacgaacugc ucccgacca aaucagcgug guguccgaag aacgguuua cacuaagugg	2040
aacccggagg ccuugcccuc gaacaccggg gaggucaacu uccagucggg aaucauugcc	2100
gcccgaugug ccaucucaaa guugcaccaa gaacucgggg caaagggguu cauccaagug	2160
uacguggacc aaguggacga ggauauugug gccgugacca ggcacucucc gucgauccac	2220
caguccgugg uggcagucuc aagaacugcc uuccggaacc ccaagaccuc cuuuuacug	2280
aaggaagugc cccagaugug caucccgggc aaaaucgaag aagucgugcu ggaagccaga	2340
acuaucgagc ggaacaccaa gcccuaccgg aaggaugaga acagcaucua cggcacgccc	2400
gacauaccg ucgagaucag agagcacauc cagcugaacg aauccaagau ugucaagcag	2460
gccggcguag cgacuaaggg acccaacgaa uacauccagg agaucgaau cgaaaaccug	2520
ucgccgggau ccgugauuau cuuccgggug ucccuggacc cgcacgcca aguggccgug	2580
ggaauccugc ggaaccaccu gaccaguuc uccccgauu ucaaguccg cuccuggcg	2640
guggacaaug cagaccgga ucuaagauc ccguucgcu ccuuggccuc ccgccugacc	2700
cucgccgaac ucaaccagau ccuguaccgc ugcgagucug aggaaaagga ggacggggga	2760

ggaugcuacg auauuccgaa cuggucugcc cuuaaaauacg cgggacugca gggucugaug	2820
ucggugcucg ccgagaucag accgaagaac gaccuggggc acccguuuug caacaaccug	2880
agaucggggg auuggaugau cgacuacgug ucgaaccggc uuaucucucg cuccggcacc	2940
aucgccgagg ucgggaagug gcugcaggcc auguucuucu accugaagca aaauccgcgc	3000
uaccugaucc cgugcuacuu ugaugccauc cugaucggcg ccuacacgac cuugcuggac	3060
accgccugga agcagaugag cagcuucgug cagaacggcu ccacguucgu gaagcaucug	3120
ucccugggau ccgugcagcu uugcgguguc ggaaaguucc cuucgcugcc uauucugucc	3180
ccggcgcuga uggacgugcc guaccggcug aacgagaucua cuaaggagaa ggaacaaugc	3240
ugcgugucac uggcggcggg acucacccac uucuccuccg ggauuuuccg guguuaggga	3300
agagauaccu ucauugcccu gagggggaua cugcugauca ccggaagaua cguggaggcu	3360
agaaacaucua uccucgccuu cgccggcacu cuccgccacg ggcugaucac caaccucuug	3420
ggcgaaggaa ucuacgcccg guauaacugc cgcgacgcgg ucugguggug gcuucagugc	3480
auccaggauu acugcaaaau ggugccgaau ggacuggaua uucugaagug ccccguuagc	3540
cgcauguacc ccaccgauga cuccgcaccc uugccggcgg gcaccuugga ccagccgcuc	3600
uuugaaguga uccaggaggc caugcagaag cacaugcagg guauccaguu cagagagcgg	3660
aacgcugggc cgcagauuga ccggaacaug aaggacgaag guuuaacau uacugccggg	3720
guggacgaag agacuggguu uguguacggg gggaaccgcu ucaacugugg gaccuggaug	3780
gauaagaugg gggagucgga ucgggcucgg aacaggggga uccccgcuac cccccgggac	3840
gggucggcug uggagauugu cgggcugagc aagagcgcag ugcgcuggcu gcuggagcuc	3900
agcaaaaaga acaucuuccc cuaccacgaa gucacuguga agagacacgg aaaggccauc	3960
aagguguccu acgaugagug gaacagaaag auccaagaca acuucgagaa gcuguuccau	4020
guguccgagg auccgagcga ucugaacgaa aagcauccga accucgugca caagcgcggg	4080

aucuacaagg acucguacgg cgcauccucg ccguggugcg acuaccagcu gcgccccau	4140
uucaccauug ccaugguggu ggcgcccgag cuguucacua ccgagaaggc cuggaaggcc	4200
cuggagauug cugagaagaa gcugcuggga ccgcucggga ugaaaacuuu ggaccucgac	4260
gacauggugu acuguggaau cuacgacaau gcgcucgaca acgacaacua caaucuugcg	4320
aagggauuca acuaccauca ggggcccgaa uggcuguggc cgaucgggua cuuccugcg	4380
gccaagcugu acuucucccg gcugaugggg cccgagacaa ccgccaagac cauugugcuc	4440
gucaagaacg uucucucccg gcacuacgug caccucgaaa gaucuccgug gaaggggcug	4500
cccgagcuca ccaacgagaa cgcacaguac ugcccguucu ccugugaaac ccaggccugg	4560
agcaucgcca ccatauugga aacucuguau gaccucuag	4599

- <210> 22
- <211> 4599
- <212> RNA
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> 經密碼子優化之 AGL 編碼序列

<400> 22	
augggacacu cgaaacagau cagaauccug uugcugaacg aaauggagaa gcuggaaaag	60
accucuuuc ggcucgaaca gggcuacgag cugcaguucc gccugggucc gacucuacaa	120
ggaaaggcag ugacugugua caccaacuac ccuuucccg gagaaaccuu caaccgggag	180
aaguuccggu ccugggacug ggaaaacca accgaacgag aggaugauuc cgacaaguac	240
ugcaagcuga accuccaaca guccggauca uuccaguacu acuuuuugca aggaaacgag	300
aaguccggag gaggcuaau cguggucgac ccgauucuga gagugggagc ugacaaucuu	360
guccugccuc uggacugcgu aaccugcaa accuucuugg ccaaauccu gggcccguuc	420
gaugaguggg aaagccgccu ccgggucgca aaggaaagcg gcuacaauau gauucacuuc	480

acuccucugc aaaccucgg ucuguccgg uccuguuuu cccuggcgaa ccagcuggag	540
cuuaaccccg acuucucgg cccaaaccgg aaguacaccu ggaacgacgu cgggcagcuu	600
guggaaaagc ugaagaagga guggaacgug aucugcauca cugacguggu guacaaccac	660
accgcggcc acuccaagug gauccaagaa cauccgaau gcgcguacaa ccucgugaac	720
agcccgauc ugaagccugc cugggugcug gauagggcc ucuggagauu cagcugcgac	780
guggccgagg ggaaguacaa agaaaaggga auuccgccc ugauugagaa cgaccaucac	840
augaacucua uccgcaagau caucugggag gauaucuucc cuaagcuua guugugggag	900
uucuuccaag uggacgugaa caaggcagug gagcaguua gaaggcugcu gacucaagaa	960
aacagacggg ucacuaaguc cgaccuaac cagcaccuaa ccaucauua agacccgag	1020
uaccgccgu uggcugcac ugucgacaug aacaucgccc ugaccacuu cauccgcgu	1080
gacaagggcc cggcggcaau cgaggaaugc uguaacuggu uucauaagag gauggaggaa	1140
cugaauuccg agaagcaccg gcugauuaac uaccaccagg aacaggcagu gaauugccuc	1200
cugggaaacg uguucuacga acggcuggc ggacacggac cgaagcuggg ucccugacu	1260
cgcaagcauc cgcucgugac ucgcuacuuc accuuccgu uugaggagau ugacuuuucc	1320
auggaagaau ccaugaucca ccuccgaac aaggcuugcu uccugauggc gcacaacgga	1380
ugggucaugg gcgacgacc acugcgcaac uucgcugagc cuggcagcga ggucuaccug	1440
agaagggaac ugauuugcug gggagacucc gucaagcugc gcuauggaaa caagccgaa	1500
gauugcccu accugugggc ucacaugaag aaguacacug aaauacugc cacguacuuc	1560
cagggagucc ggcuggacaa uugccacucc acccccucc auguggccga guacaugcuc	1620
gaugcagcga ggaauugca gcccaaucug uacgugguug ccgaacuguu caccggcucc	1680
gaggaccucg acaacguguu cgugaccaga cuugggauuu ccagccugau ccggaagcc	1740
augucggccu acaacuccca ugaagagggc cgccuggugu accgcuacgg cggagaacct	1800

gugggaagcu ucgugcagcc uugccuccgg ccgcugaugc cugcgauccg ccacgccug	1860
uucauggaua uuaccacga caacgaugc cccaucgugc aucgcucggc cuacgacga	1920
cugccuucga ccaccaucgu guccauggcc ugcugcgccu ccgguagcac ccgcggauac	1980
gaugaacucg ugccgcacca gaucagcgug guguccgaag aaagauucua caccaagugg	2040
aaccugagg cacugccgag caacaccgga gaagugaacu uccagucggg uauuauccg	2100
gcucgcugug ccaucuccaa acuccaccaa gagcucggug ccaagggauu caucaaguc	2160
uacguggauc aggucgacga agauauugug gccgugacca ggcacucacc uucauccac	2220
caauccgucg ucgccguguc acggacugcc uuccggaacc ccaagacuuc guucuacucg	2280
aaagaggugc cacagaugug uauccccgga aagaucgaag aggucguccu ggaagcccgg	2340
accauugaga ggaacaccaa gccuuaccgg aaggacgaga acagcaucaa cgguacccu	2400
gauauuacug uggagaucgg cgaacacauc cagcucaacg aaucaaagau ugucaagcag	2460
gccggagugg ccaccaaggg acccaacgag uacauccagg agaucgaauu ugaaaaccuc	2520
uccccuggcu ccgugauuau cuuccgggug ucccuggacc cucacgcca aguggccguc	2580
ggcauccuca gaaaccaccu gaccagauuc ucacccauu ucaaguccgg uucccuggcg	2640
guggacaacg ccgauccgau cuugaagauc ccuuugcau ccugggccuc ccgccugacu	2700
cucgcggaac ugaaccagau ccuguaccgc ugcgaucag aggaaaagga ggacggcggc	2760
ggcuguuacg auauccgaa uugguccgu cugaaauaug cgggacuua ggggcugaug	2820
agcgugcugg cggagaucgg gccgaagaau gaccugggac acccauucug caacaacuug	2880
cggagcggag acuggaugau cgauuacguc agcaacagau ugauucuccg gagcggcacu	2940
aucgcggagg ucggaaagug gcuccaggcc auguucuucu accugaagca gaucccccga	3000
uaccucaucc cguguuacuu cgacgccauu cugaucgggg ccuacaccac ccugcuggac	3060
accgccugga agcagaugag cuccuuugug caaacgggu ccaccuucgu gaagcaccuu	3120

ucacugggau cagugcagcu cugcggcgug ggaaaauucc ccucgcugcc cauucugagc	3180
ccggcccuca uggacguccc uuaccggcug aacgagauca ccaaggagaa ggagcagugc	3240
uguguuuucc uggcugccgg acuuccacac uucucguccg gcaucuuccg gugcuggggc	3300
cgggauaccu ucauugcccu gcggggcauc uuguugauca ccggucgcu cguggaggcu	3360
cggaacauua uucuggcauu cgccggcacu cugagacacg gucugauucc gaauuuuug	3420
ggcgaaggaa ucuacgccc cuacaacugu cgggacgccg ugugguggug gcuccagugc	3480
auucaggacu auugcaagau ggugccgaac ggccuggaca uccugaagug ccagugugc	3540
aggauguauc caaccgacga cagcgcgccu cugccggccg ggaccucga ccaaccucg	3600
uucgaaguca uucaagaggc uaugcagaag cacaugcagg guauucagu ccgggagaga	3660
aacgcggggc ccagauuga uaggaacaug aaagacgagg gcuucaacau cacugccggc	3720
guggacgaag aaaccgguu uguguacgga ggaaaccggu ucaacugcgg uaccuggaug	3780
gacaagaugg gagaguccga ucgcgcgcgc aacagaggga ucccggcaac cccgcgggac	3840
ggaucagcgg uggaauugu gggacugagc aagagcgccg ugcgcuggcu ccuggaacug	3900
agcaaaaaga acaucuucc cuaccacga gugaccguga agcggcacgg aaaggccauc	3960
aaagucucau acgaugaug gaauaggaag auccaggaua acuucgagaa gcuguuucac	4020
guguccgagg auccuccga ucugaacga aagcauccga aucucgugca caagcgcggc	4080
aucuacaagg acucguacgg agccuccucc ccuuggugcg auuauagcu gcggccuaac	4140
uucaccauug ccauggucgu ggcuccggag cuguucacua cugagaaggc cuggaaggca	4200
cuugaaauug ccgagaagaa gcugcuuggg ccuuugggga ugaaaacccu ggauccggac	4260
gacauggugu acugcggaau cuacgacaac gcccuggaca acgacaacua caaucuggcg	4320
aaggguuca auuaccacca gggcccgga uggcuguggc cuauugggua cuuccugcgc	4380
gccaagcugu acuucucacg gcugauggga ccagagacua ccgccaagac uaucguccuc	4440

gugaagaacg ugcugucccg gcacuacgug caucuggaga ggagcccuug gaagggccuu 4500
ccugagcuga ccaacgaaaa cgcccaguac ugcccccucu ccugcgaaac ccaggcuugg 4560
uccauugcca cuauacugga aaccuuauau gaccuguag 4599

<210> 23
<211> 4599
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 經密碼子優化之 AGL 編碼序列

<400> 23
augggacacu caaagcagau ccggauccuc cugcugaacg aaauggaaaa gcucgaaaag 60
acucuguucc ggcuggaaca gggcuauagag cugcaguucc ggcucggacc gacgcugcaa 120
ggaaaggccg ugacugugua caccaacuac ccuucccgg gagaaacuuu uaacagagaa 180
aaguuuaggu ccucggacug ggagaacccg accgagcggg aagaugacuc cgauaaguac 240
ugcaagcuga accuccagca gucgggaucg uuccaguacu acuuccuua aggaaaugag 300
aagucuggug gaggauacau cgugguggac ccauccuga gagugggagc cgacaaucac 360
guccugccgc uugacugcgu gacucugcaa accuuccugg cuaagugucu cgggccguuc 420
gacgaauggg aguccaggcu gcgcguggcu aaggagagcg gcuacaauau gauccacuuc 480
accccgcucc aaacucucgg acucucgcgc uccuguuacu ccucgccea ccaacuggag 540
cugaacccgg acuucucccg ccggaaccgg aaguacaccu ggaacgacgu cggucagcuc 600
guggagaaa ugaagaagga guggaacgug aucugcauua cggacgucgu guacaaccau 660
acugcggcca acuccaagug gauucaagag caccggaa ugcguuacaa ccuugucaac 720
uccccgacac ugaagccggc cugggugcug gacagagccc uguggcgguu cucgugcgac 780
guggcagagg gaaaguacaa ggagaagggc aucccgccc uuauugagaa ugaccaucac 840

augaacucca uccggaagau caucugggag gauaucuucc cgaagcucaa gcugugggaa	900
uucuuccaag uggacgugaa caaggccgug gaacaguucc ggagacuccu gaccaagaa	960
aaccggagag ugaccaagag cgacccgaac cagcaucuga cuaucauua ggauccggag	1020
uaucggcggg uuggcugcac uguggacaug aacaucgccc ucaccaccuu cauccgcac	1080
gacaagggcc cgcgcgcau cgaggaaugc ugcaacuggu uccacaagcg cauggaggag	1140
cugaauuccg aaaagcaccg ccugaucaac uaccaucagg agcaggcagu gaacugucuc	1200
cugggaaacg uguuuuacga acggcuggcc ggacacggcc cgaagcuggg ucccugacc	1260
cgcaagcauc ccucgugac gcgguacuuc accuucccg ucgaggagau cgacuucagc	1320
auggaagagu ccaugaucca ucugccgaac aaggccugcu uccucauggc gcaaauggu	1380
ugggucaugg gagaugaucc ccuccgaaac uuugcggagc cgguucgga aguguaucug	1440
aggagggagc uaucugcug gggagauagc gugaaacuga gauacgggaa caagccggaa	1500
gauuguccgu accugugggc acacaugaag aaguacaccg aaauacugc cacuuacuuc	1560
caaggaguuc gccuggauaa cugccauuca accccucugc augucgccga guacaugcug	1620
gacgccguc gcaaccuua gccgaauuc uacguggucg ccgagcuguu caccgguuc	1680
gaagaucugg acaacguguu cgugacuaga cugggaauca gcagccugau ccgggaagcg	1740
augagcgcgu acaacuccca cgaagagggc cggcucgugu auagauacgg cggagagccg	1800
gucgggagcu ucgugcaacc cugccugcg ccgcugaugc ccgccauugc ccacgccuug	1860
uucauggaua ucacccacga caacgagugu ccgaucguc accggagcgc guacgacgcg	1920
uuaccgucca ccacgauugu gucgauggcc ugcugcgccu ccggaucgac ccgcggcuac	1980
gaugagcugg ucccgcaua aaucagcguc gucagcgaag aacgguucua cacuaagugg	2040
aaccccgagg cgcuccccuc caacaccgga gaagugaacu uccaauccgg cauuaucgcu	2100
gcacgcugcg cgauuagcaa gcugcaucag gagcuuggcg cuaagggguu cauacagguc	2160

uacguggauc agguccgacga ggacauugug gccgugacuc gccacucacc guccauucac	2220
caaagcgugg uggcuguguc ccggaccgcu uuccggaauc ccaagaccuc auucuacucc	2280
aaggagguuc cgcagaugug uaucccggga aagauugagg aagugguccu agaggcucgc	2340
acuauugaac gcaacaccaa gccguacaga aaggacgaga auuccauuaa cgggaccccg	2400
gauauuaccg uagaaauuag agaacauauu cagcugaacg agucgaagau cgugaagcag	2460
gccggggugg cuaccaaggg cccgaacgaa uacauccagg agauugaguu cgaaaaccuc	2520
ucccccggcu cggugaucu cuuccgggug ucccucgauc cccacgcca aguggccgug	2580
ggaauucuuga gaaaccaccu gacucaguuc agcccgcauu ucaaguccgg aucacucgcc	2640
guggacaacg ccgaccgcau ccuuaagauc cccuucgcau cacuggccag ccgccugacc	2700
cuugccgaac ugaaccaaau ccucuaucgg ugcgaauccg aggagaagga agaugggggu	2760
ggaugcuau gacauuccuaa cuggucugcc cugaaauacg caggccugca gggacugaug	2820
uccguccugg ccgaaauccg cccgaagaau gaccuggggc accccuuuug caacaauug	2880
agguccggag auuggaugau ugauuacgug uccaaccgcc ugauuucgcg gagcggcacc	2940
aucgcggaag ugggaaagug gcugcaagcc auguuuuucu accugaaaca gaucccccgg	3000
uaccucaucc cgugcuauuu cgaugcgauu uugauuggcg cguacaccac ccuccucgac	3060
acugccugga agcaaauag cuccuucgug caaacgggu caaccuucgu caagcacuug	3120
ucgcuggggg cgguccaacu guguggaguc ggaaaguucc cgagccugcc cauccugucg	3180
ccugcccuga uggacgugcc cuaccggcug aacgagauc ccaaagaaaa ggagcagugc	3240
ugcguguccc uggcggccgg acucucccau uucucguccg ggaucuuuag auguugggga	3300
cgggauacuu ucauugcgcu gcgcggcauc uuguugauua ccggacgcua cguggaagcg	3360
cggaacauca uacucgccuu cgccggcacc cucagacacg gccugaucac gaaccuccug	3420
ggagaaggca ucuacgcacg auacaacugu cgggacgccg ucugguggug gcugcagugc	3480

auucaggacu acugcaagau ggugccgaac ggucuggaca uccugaagug ccccuguguca	3540
aggauguacc cgaccgacga uagcgcaccg cugcccgcgg ggaccugga ucagccgcug	3600
uucgaaguga uccaagaagc caugcaaaag cacaugcagg gaauucaguu cagagaaagg	3660
aacgcaggcc cccagauuga ccggaacaug aaggacgagg guuucacau caccgccggc	3720
gucgacgaag aaacgggguu uguguacggg ggcaaccgcu ucaacugcgg uacuuggaug	3780
gacaagaugg gggaauca cgcgccccgc aaccgcggaa uuccggcgac cccgcgcgau	3840
ggauccgcag uggaauucgu gggacugucc aagucggcug ugcgguggcu gcuggagcug	3900
uccaagaaga acaucuuccc guaccacgag gucaccguga agagacacgg gaaggccauc	3960
aagguguccu acgacgaaug gaaccggaaa auccaggaua acuucgaaaa acuguuucac	4020
guguccgagg acccgucuga ccugaacgaa aaacacccga acuuggugca uaagcgggga	4080
aucuacaagg acaguuacgg agccucaagc ccguggugcg acuaccagcu gcggcccaac	4140
uucacaauucg cgaugguggu ggcgcccag cuuuucacca cggagaaagc cuggaaggca	4200
cuggagaucg cugaaaagaa gcugcucggu cccucggca ugaauacccu ggaccggac	4260
gauauggugu acugcggaau cuacgacaac gcccuggaca augauaacua caaccuggcc	4320
aagggauuca auuaccacca ggggccggaa uggcuguggc cgaucggcua cuuucugcgg	4380
gcuaagcucu acuucucgcg gcugauggga ccggaaacca cagccaagac cauuguccuc	4440
gucaagaacg ugcugucccg ccacuacgug caucuggagc ggucaccuug gaagggccug	4500
cccgagcuga ccaacgaaaa cgcccaguac ugcccuucu ccugugaaac ucaagccugg	4560
ucaaucgcca cuauucucga aacucuguac gaucuguag	4599

- <210> 24
- <211> 4599
- <212> RNA
- <213> 人工序列

<220>

<223> 經密碼子優化之 AGL 編碼序列

<400> 24

augggucaca gcaaacaaau ccggauccug cugcucaacg aaauggaaaa gcuggaaaag	60
acucuguuuc gccuggagca gggcuacgaa cuccaauucc ggcugggacc aacgcugcaa	120
gggaaggccg ucaccgugua caccaacuac ccuuuuccg gagagacuuu uaaccgcgaa	180
aaguucagaa gccuggacug ggaaaacccc accgaacggg aagaugauuc ggacaaguac	240
ugcaagcuga accuccagca guccggcagc uuccaguacu acuuccucca agggaacgaa	300
aagagcggag gaggcuacau cgugguggau ccgauccuuc gguugggagc ggacaaccau	360
gugcugccuc uggacugcgu gacucugcaa accuuccuag ccaagugccu cggcccguuc	420
gaugaguggg aaucccgguu gcgaguggcg aaggagucag guuacaacau gauccacuuc	480
acaccgcugc agaccuggg acucucccg uccugcuacu cauuggccaa ccagcucgaa	540
cugaacccg acuuucaag gccgaaccgc aaguacacuu ggaugacgu gggacaguug	600
guggagaagc ugaagaaaga guggaacgug aucugcauuu ccgacguggu guacaaccac	660
acugcggcga auucgaagug gauucaggaa cauccggaau gcgccuacaa cuuggugaac	720
ucaccucacc ugaagccugc cugggugcug gacagagccc uguggcgcuu uagcugugac	780
gucgcggagg ggaaguacaa ggaaaaggga aucccgccc ugaucgagaa cgaccaccau	840
augaauagca uucgcaagau caucugggag gacauuuucc cgaagcugaa gcugugggag	900
uucuuccaag ucgacgucaa caaggccguc gaacaguucc ggcggguugcu gaccaagaa	960
aaccggagag ugacgaaaag cgaccuaac cagcaccuga caaucauua ggaccugaa	1020
uaccggagau ucggcuguac cgucgauaug aacaucgcc ugaccaccuu uauucccac	1080
gauaagggcc cggcggccau cgaggagugu ugcaacuggu uccacaagag auggaggaa	1140
cucaacuccg aaaaacaccg guugauuaa uaccaccagg agcaggcggu caacugccug	1200

cugggcaacg uguucucaga aaggcucgcu gggcacggcc cuaagcuggg accugucacu	1260
cggaaacacc cccuggugac ccgguacuuu acuuucccggu ucgaagagau cgacuucucc	1320
auggaggaaa gcaugaucca ccucccuaac aaggccugcu uccugauggc ccacaacgga	1380
ugggucaugg gcgacgaccc uuugcggaac uuugccgagc cgggcucaga gguguaccuu	1440
agacgcgaac ugaucugcug gggagacucc gugaagcugc gcuacgggaa caagcccga	1500
gauuguccuu accugugggc acacaugaag aaguacaccg aaauacugc caccuacuuc	1560
caaggagugc gcuuggauaa cugucauagc acuccucugc acgucgccga guacaugcug	1620
gacgcagcca ggaauccca gccuaaucug uacguggugg ccgaacuguu caccgggagc	1680
gaggaccugg acaacguguu cgugacccgg cugggcauca gcucccuau cggggaggcc	1740
auguccgau acaacucgca cgaggagggu cgccuggugu accgcuacgg aggagagccg	1800
gucggaucau uuguccaacc augccuccgg cccugaugc cagcgauccg gcacgcucuc	1860
uucauggaca ucaccacga uaacgaaugc ccuaucgugc accggagcgc uuacgacgcc	1920
cucccuucga ccaccuugu guccauggcc ugcugcgccu ccgguuccac ucggggcuac	1980
gaugaacugg ugccacacca gauuuccgug gugucagagg agcgguucua caccaagugg	2040
aaccagagg cgcugccgag caacacuggg gaagugaacu uccaguccgg aaucauagcg	2100
gcuagaugug caauuuccaa gcuucaucag gagcugggcg ccaaaggauu cauccagguc	2160
uacugggacc aaguggauga ggacauugug gccugacua gacauucacc gucaauccac	2220
caaucggucg uggcuguguc cagaaccgca uuccgcaacc ccaagacuuc cuucuacucc	2280
aaggaggucc cucagaugug caucccgga aagaucgagg agguggugcu ggaggccagg	2340
accaucgaaa gaaacacuaa gccuuaccgg aaagacgaaa acuccauca ugggacuccc	2400
gauauuaccg uggagauuag ggagcacauu cagcugaacg aaucaaagau ugugaaacag	2460
gccggggucg caacuaaagg gccuaaugag uacauccaag agaucgaguu cgaaaaccug	2520

ucgccggguu ccgugaucan uuuccgug uccuuggacc cucacgcca aguggccgug	2580
ggcauccuga ggaaccaccu gaccaguu agccacacu ucaaguccg auccuuggcu	2640
guggacaacg ccgauccaan ccucaagau ccuuugcg cgcuggccuc acggcuuacc	2700
cuggccgagc ugaaccagau ccuguaccgc ugcgagagcg aagaaaagga ggacggugga	2760
gguugcuacg acauuccaaa cugguccgcg cuuaaguacg ccggacucca gggucugaug	2820
uccgugcuug ccgagaucag accgaaaaac gaccuggggc acccuuuug caacaaccug	2880
agaagcggag acuggaugau cgacuaugug uccaaccggc ugauuucgag aagcgguacu	2940
auugccgagg ucggaaagug gcuccaagca auguuuuuc accugaagca aaaucccg	3000
uaccugauc ccugcuacuu ugacccaau cugaucggug cauacacuac ccugcggac	3060
accgcugga agcagauguc cagcuucgug cagaauggcu ccaccuucgu caagcaucug	3120
ucccucggaa gcugcagcu gucggagug ggaaguuc cgcgcugcc aaucugucc	3180
cccgcguga uggaugucc guaccggcug aacgaaauca cgaaggaaa agaacaguc	3240
ugcgugucc uugcccgcg acugccgcac uucuccucg gcauuuuccg gucguggga	3300
cgggauaccu ucaucgcgu gagagguaa cugcugaua ccggcagaua uguggaagcc	3360
cgcaacauca uccuggccuu ugccggcacu cugcggcacg ggcucaucc uaaccucuug	3420
ggagaaggca ucuacgcgc cuacaacugc cgggaugcug uguggugug gcugcaguc	3480
auccaggacu acuguaaaau ggugcccaau ggcuugaca uccucaagug ccagugucc	3540
cggauuacc cgaccgauga cuccgcgcc cugcccgccg gcaccuuga ucaaccucug	3600
uucgaagca uccaagaggc caugcagaag ccaugcagg gaauccagu cagggaaga	3660
aacgccggc cucagaucg ccggaacau aaggacagg gauucaacu uaccgccga	3720
gugcagagg aaacuggcu cguguacgu ggaaccgcu ucaacugcg caccugaug	3780
gauaagaug gcgaauccg ucgcgccgc aaccgggga uccagcaac ucuaggac	3840

ggaagcgag ucgagaucgu ggggcugucc aaguccgccg ugcgguggcu cuuagaacug	3900
uccaagaaga auauuuuccc cuaccacgag gucaccguga agcgccaugg aaaggccauc	3960
aaaguguccu augacgaug gaaccgcaag auccaggaca acuucgaaaa guuguuccac	4020
guguccgagg accccagcga ucugaacgaa aagcacccca accucgugca caagaggggc	4080
aucuacaagg acuccuacgg agcuagcucc ccuuggugcg auuaccaacu gcggccuaau	4140
uucaccaucg ccauggucgu cgcacccgaa cucuucacca ccgagaaggc cuggaaggcu	4200
cuggaaaucg ccgaaaagaa gcuucugggc ccgcugggca ugaaaacucu cgauccugac	4260
gauauggucu acuguggcau cuacgacaac gcccuugaca acgacaacua caaccuggcc	4320
aagggcuuua acuaccacca gggcccagag uggcucuggc ccaucggaua uuuccugcgg	4380
gccaaacugu acuucucgcg guugaugggu ccggaaacca cagcuaagac caucgugcuc	4440
gugaagaauug ugcugucgcg gcacuauguc caucuggagc gcucucccug gaagggacuc	4500
ccugagcuga cuaaugagaa cgcccaguac ugcccuuucu ccugcgaaac ccaggccugg	4560
agcaucgcua ccauucucga aacgcucuac gaucuguag	4599

- <210> 25
- <211> 4599
- <212> RNA
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> 經密碼子優化之 AGL 編碼序列

<400> 25	
auaggacauu cuaaacagau ucggauccuc cugcucaacg aaauggagaa gcucgaaaag	60
accuguuucc ggcucgaaca gggauacgaa cugcaauucc ggcugggucc caccuuacaa	120
ggaaaggccg ugacugucua caccaacuac ccguuccccg gcgaaaccuu caauaggag	180
aaguuccggu ccucgauug ggagaaccu acagagcgcg aagaugauuc agacaaguau	240

ugcaagcuga auuugcagca gagcggcuca uuccaauacu acuuccugca aggaaacgaa	300
aagucgggcg gcggcuacau cgugguggac ccuauucuga gagugggcg cgacaaccu	360
guccugccgc uggacugcgu caccucgcaa acuuuccugg ccaagugccu ggguccuuuc	420
gaugaguggg aaucgagacu ucgcguggca aaggaaucgg guuauauau gauucacuuc	480
accccgucg aaaccucggg ccugucgchg ucuugcuacu cacuggcaa ccagcuggaa	540
cugaaccag auuucucacg cccaaccgg aaguacaccu ggaacgaug gggccagcuu	600
guggaaaagc ucaaaaagga guggaacgug aucugcaua cugacguggu guacaaccu	660
acugcugcua auuccaagug gaucaggaa cauccugagu gugcuuaca ccuggucaac	720
uccccacacc ugaagcccg cugggugcug gaucgggcuc ucuggcggu cuccugcgau	780
gucgccgaag gaaaguaca ggagaagggg auccugcgc ugaucaaaa cgaccaucac	840
augaauucca ucaggaaaau caucugggag gacaucuucc cuaagcuca gcugugggag	900
uucuucaag ucgacgugaa caaggccgug gagcaguua gacggcugcu gacacaagag	960
aaccgcccg ucaccaagag cgaccgaau cagcaccuga cgauuaucca ggaccugag	1020
uacagaagau ucggcugcac cguggauaug acauugcuc ugaccaccu cauccccac	1080
gauaagggu ccgcagccau ugaggagug ucgaacuggu uccacaagag gauggaagaa	1140
cugaauuccg agaagcacc gcugaucau uaucaccaag aacaagccgu gaacugccu	1200
cugggaaacg uuuuuacga gcgccuggcg ggacaugggc caaagcucgg gcccgugacc	1260
agaaagcacc cacuggucac ccgcuacuuc accuucccg ucgaggaaa cgacuucagc	1320
auggaagagu cgaugauca cuugccgaac aaggccugcu uccucauggc cauaacggu	1380
ugggucaugg gcgaugacc ucuucgcaac uucgcggag ccgguucuga agucuaucuu	1440
cggcggaac ugaauugcug gggagacucc gucaagcug gcuaacgaaa caagcccag	1500
gauugcccgu acuugugggc ccauugaag aaguacacug agaucacug cacuuacuuc	1560

caaggagugc gccucgacaa uugucacagc acuccgcugc acguggcgga guacaugcug	1620
gacgccgcuc gcaacuugca gccuaaucug uaugucgugg ccgaguuguu caccggcucg	1680
gaagaucugg acaacguguu cgucacucgc cugggaau cuucccugau ccgggaagcg	1740
augagcgc cu acaacuccca cgaagagggg cggguuggugu accgcuaagg cggagagccu	1800
gucggaaguu ucgugcagcc cugucugagg cccucgaugc ccgcuaucgc ccaugcgcug	1860
uuuauggaca ucacccacga caacgaaugc ccuaauugc accgcuccgc cuaugaugcc	1920
cugcccucca ccacuauugu cagcauggcc ugcugcgccu cgggguccac ccggggauac	1980
gacgaacugg ugccccacca aaauuccgug guguccgagg aacgguucua caccaagugg	2040
aacccugaag cgcugccauc gaacacugga gaagugaacu uucagucggg aaauaucgca	2100
gcccgaugcg ccaucagcaa gcugcaccag gaacucggcg caaaggguuu uauccaaguc	2160
uacguggacc aggucgacga ggacauugc gccgugacc gccacucucc auccauccac	2220
cagucugugg uggcuguguc aaggacggcu uuccggaacc caaagaccag cuucuacagc	2280
aaggaagugc cucagaugug caucccgggg aagaucgaag aaguggugcu ggaggccaga	2340
accaucgaaa gaaacaccaa gcccuauagg aaggacgaga acucgaucaa cgguaucuccg	2400
gacauuaccg ucgagauacg cgagcacauu cagcugaac aguccaaaau cgugaagcag	2460
gccccggugg ccacgaaggg uccaacgag uacauucagg agaucgagu cgagaaccug	2520
agccccgggu ccgugauc au cuuccgcug ucccuggacc cccacgccc aguggccgug	2580
ggcauccugc ggaaccauc gaccaguu ucccgcacu ucaagagcgg cucgcugcc	2640
guggacaacg cggacccgau ccucaagauc ccuuucgau cgcuggccuc ccgccugacc	2700
cuggccgaac ugaaucau cuuguaccga ugcgaucag aagagaagga ggacgggggg	2760
ggcugcuacg auaucccaa cuggagcgcg uugaaguac caggauugca gggauugaug	2820
uccguccug cugaaaucg cccgaagaac gaccugggac accgguuug caacaaccug	2880

agaucagggg auuggaugau cgauuacgug ucgaacagac ugauucgcg cagcggcacu	2940
auugccgaag uggggaagug gcuccaggcc auguucuuc accugaagca gaucccucgg	3000
uacuugaucc cuuguuacuu cgacgccauc cugaucggag ccuacaccac ccugcuugac	3060
acugcaugga agcagauguc cagcuucgug caaaacggaa gcaccuucgu gaagcaccug	3120
ucccugggau ccgugcagcu cugcggcgug ggaaaguuc cguccucucc cauccugagc	3180
ccugcccuua uggacgugcc guacaggcug aacgaaaaua ccaaagagaa ggagcaaugc	3240
uguguguccu uggcggccgg auugccgcau uucuccuccg ggauuuuccg gugcugggga	3300
cgggacaccu uuaucgacu gagggguauu cuccugauca ccggucgcu cguggaggcu	3360
cgcaacauua uucuggccuu cgcgggcacg cuuagacaug gauugauccc uaaccuucug	3420
ggagaaggga ucuacgcgcg guacaacugc cgcgaugccg ugugguggug gcugcagugc	3480
auccaggacu acugcaaaau ggugccgaau ggucuggaua uccugaagug uccgguuucg	3540
cggauguacc cuaccgacga cagcgccccu cuccggccg gcacucucga ccagcccuua	3600
uuugaaguaa uccaggaggc caugcaaaag cacaugcagg gcuaacaguu cagagagagg	3660
aacgccggac cgcagauuga ccggaacaug aaggacgagg gauucaacau uaccgcggga	3720
guggaugagg aaacugguuu cguguacggc ggaaaccggu uuaacugcgg cacuuggaug	3780
gacaagaugg gagaauccga ccgcgccga aaccgcggaa uucccgccac ucccgcgac	3840
ggcuccgccg uggaaaungu gggacugua aaguccgag uccgcuggcu gcuggaacuc	3900
ucaagaaga acaucuucc guaccacgag guaccguga agcggcacgg caaagcgau	3960
aaagugucgu acgacgagug gaaccggaag auucaggaua acuucgagaa gcuguuucac	4020
guguccgaag auccaagcga ccugaacgag aagcaucca acuuggugca caagcgcggc	4080
aucuacaagg auuccuacgg agccagcagc ccguggugcg acuaccaacu ccgcccac	4140
uucaccaucg ccaugguggu ggcgccggag cuguucacga cggagaaagc uuggaaggcu	4200

cucgaaaucg cggagaagaa gcugcugggu ccucugggga ugaaaacccu ggacccggac	4260
gauauggugu acugugggau cuacgacaac gcccuggaca acgacaacua caaccucgcc	4320
aagggguuca acuaccacca gggacccgaa uggcucuggc caaucggaua cuuccugaga	4380
gcgaagcuuu acuucucgcg gcugaugggu ccugaaacca cggccaagac caucgugcuc	4440
gugaaaaaug ugcugucaag gcacuacgug caucuggaga ggucgccaug gaagggucug	4500
ccggaacuga ccaacgaaaa cgcacaguac ugccccuuuu cgugcgagac ucaggccugg	4560
uccaucgcca ccauucucga aacucucuac gaccuguag	4599

- <210> 26
- <211> 4599
- <212> RNA
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> 經密碼子優化之 AGL 編碼序列

<400> 26	
augggacacu cgaaacagau cagaauccug uugcucaacg aaauggagaa gcuggaaaag	60
accucuuuuc ggcucgaaca gggcuacgag cugcaguucc gccugggucc gacacuacaa	120
ggaaaaggcag ucacugugua caccaacuac ccauuuuccg gagaaaccuu caaccgggag	180
aaguuccggu ccucggacug ggaaaaccca accgaacgag aggaugacuc cgacaaguac	240
ugcaagcuga accuccaaca guccggauca uuccaguacu acuuucugca agggaacgag	300
aaguccggag gcggcuacau cguggucgac ccaauacuua gagugggagc cgacaaucau	360
guccugccuc uggacugcgu gaccucgcaa accuucuuug cgaaaugucu gggcccguuc	420
gaugaguggg aaagccgccu cagagucgca aaggaguccg gauacaacau gauucacuuc	480
acuccgcugc aaaccucugc ucugucccg ucugucuaau cucuggcgaa ccagcuggag	540
cuaaaccgcc acuucucgcg cccaaaccgg aaguacaccu ggaacgacgu cgggcagcuu	600

guggaaaagc ugaagaagga guggaacgug aucugcauca cugacguggu guacaaccan	660
acggccgcga acucgaagug gauccaagag caucccgagu gcgcguacaa ccucgugaau	720
agcccgcauc ugaagccugc uugggugcug gauagagccc ucuggagauu cagcugcgac	780
guggccgagg ggaaguacaa agaaaaggga auuccggccu ugauugagaa cgaccaucac	840
augaacucan uccgcaagau caucugggag gauaucuucc cuaagcuua guugugggag	900
uucuuccaag uggacguaaa caaggcagug gagcaguua gaagguugcu gacucaagaa	960
aacagacggg ucacuaaguc cgauccuaac cagcaccuua ccaucauua agaccugag	1020
uaccgccggu uuggcugcac cgucgacug acaucgccc ugaccacuuu caucccgau	1080
gacaagggcc cggcggcaau cgaggaaugc uguaacuggu uucauaagag gauggaggaa	1140
cugaaauccg agaagcaccg gcugauuaac uaccaccagg aacaggcagu caacugccuc	1200
cugggcaacg uguucuacga acggcuggcu ggacacggac cgaagcuggg ucccugacu	1260
cgcaagcauc cgcucgugac ucgcuacuuc accuucccg uugaggagau ugacuucuc	1320
auggaagaau ccaugauca ccuccgaac aaggcuugcu uccugauggc gcacaacgga	1380
ugggucaugg gcgacgacc acugcgcaau uucgcugagc cuggcucgga ggucuaccug	1440
agaagggaau ugauuugcug gggagacucc gugaagcugc gcuauaggca caagccugaa	1500
gauugcccu accugugggc ucacugaag aaguacacgg aaauacugc cacguacuuc	1560
cagggagucc ggcuggacaa uugccacug accccgcucc auguggccga guacaugcug	1620
gaugcagcga ggaauugca gcccaaucug uacgugguug cagaacuguu cacuggcucc	1680
gaggaccug acaacuguu cgugaccaga cuggggauuu ccucacugau ccgggaagcc	1740
augucggccu acaacucca ugaagagggc cgccuggugu accgcuaugg gggagaacc	1800
gugggaagcu ucgugcagcc uugccuccgg ccgcugaugc cugcgaucc ccacgccug	1860
uucauggaua ucacucacga caacgaugc ccuauuguc aucgcucggc cuacgacga	1920

cugccuucga ccacuaucgu guccauggcc ugcugcgccu ccgggagcac ccgcggauac	1980
gaugaacucg ugccgcacca gaucagcgug guguccgaag aacgguucua caccaagugg	2040
aaccccgaag ccugccuag caauaccggg gaagugaacu uccaguccgg uauuaucgcc	2100
gcucgcugcg ccaucuccaa acuccaccaa gagcucggug ccaagggauu cauucaaguc	2160
uacguggauc aggucgacga agauauugug gccgugacca ggcacucacc uuccauccac	2220
caauccgucg ucgccguguc ccggacugcg uuucggaacc ccaagacuuc guucuacucg	2280
aaagaagugc cacagaugug uaucccggga aaaaucgagg aggucgugcu cgaagcccgg	2340
accauugaga ggaacaccaa gccuuaccgg aaagacgaga acucuaucaa cgguaccccu	2400
gauauuacug uggagaucgg cgaacacauc cagcugaacg aaucaaagau cgucaagcag	2460
gcuggagugg ccaccaaggg acccaacgag uacauccagg agaucgaauu ugaaaaccuc	2520
uccccuggcu ccgugauuau cuuccgggug ucccuggacc cucacgcca aguggccgug	2580
ggaaauuca gaaaccaccu gaccaguuuc ucaccacacu uuaaguccgg uucccuggcg	2640
guggacaacg ccgauccgau cuugaagauc cccuucgau cgcucgccuc ccgccugacu	2700
cucgcggaac ugaaccagau ccuguaccgc ugugaauccg aggaaaagga ggacggcggc	2760
ggcuguuacg auaucccaa uuggucggcu uugaaauacg cgggacuua ggggcugaug	2820
ucugugcugg cggaauccg gccgaagaac gaccugggac acccauucug caacaacuug	2880
cggagcggag acuggaugau cgauuacguc agcaacagau ugaucagccg gagcggcacu	2940
aucgccgagg ucggaaagug gcuccaggcc auguucuuc accugaagca gaucggccga	3000
uaccucaucc ccuguuacuu cgacgccauu cugaucgggg ccuacaccac ccugcuggac	3060
accgccugga agcagaugag caguuuugug caaacgggu ccaccuucgu gaagcaccuu	3120
ucacugggcu cagugcagcu cugcggcgug ggaaaguucc ccucgcugcc cauucugagc	3180
cccggccuga uggacguccc uuaccggcug aacgagauc ccaaggagaa ggagcagugc	3240

uguguuuccc	uggcugccgg	gcugccacac	uucucguccg	gcaucuuccg	guguuggggc	3300
cgggauaccu	ucauugcccu	gcggggaauc	cugcuuauc	ccggucgcu	cguggaggcu	3360
cggaacauua	uucucgcguu	cgccggcacc	cugagacacg	gucugauucc	gaaucuguug	3420
ggcgaaggaa	ucuacgccag	auacaacugu	cgggacgccg	ugugguggug	gcuccagugc	3480
auucaggacu	auugcaagau	ggugccgaac	ggccuggaca	uccugaagug	cccagugucg	3540
aggauguauc	caacugacga	cagcgcaccu	cugccggccg	ggaccucga	ccaaccccug	3600
uucgaaguca	uucaagaggc	uaugcagaag	cacaugcagg	guauucaguu	ccgggagcgg	3660
aacgcggggc	cccagauuga	uaggaacaug	aaagacgagg	gcuucaacau	cacugccggc	3720
guggacgaag	aaaccgguuu	uguguacgga	ggaaaccgcu	ucaacugcgg	uaccuggaug	3780
gacaagaugg	gagaauccga	ucgcgcgcgc	aacagaggga	ucccggaac	cccucgggac	3840
ggauccgcgg	uggaaaauugu	gggacugagc	aagagcgccg	ugcgguggcu	ccuggaacug	3900
uccaaaaaga	acaucuuccc	cuaccacgaa	gugaccguga	agagacacgg	aaaggccauc	3960
aaagucucau	acgaugaaug	gaacaggaag	auccaggaua	acuucgagaa	gcuguuucac	4020
guguccgagg	aucccuccga	ucugaacgag	aagcauccga	aucuggugca	caagcgcggg	4080
aucuacaagg	acucguacgg	agcguccucc	ccuuggugcg	acuaucagcu	gcggccuaac	4140
uucaccauug	ccauggucgu	ggccccggag	cuguucacaa	cugagaaggc	cuggaaggcc	4200
cuugaaaauug	ccgagaagaa	gcugcugggg	ccuuugggga	ugaaaaccu	ggauccggac	4260
gacauggugu	acugcggaau	cuacgacaac	gcccuggaca	acgaaacua	caaucucgcg	4320
aagggcuuca	auuaccacca	aggccccgaa	uggcucuggc	cuaugggua	cuuccugcgc	4380
gccaagcugu	acuucucacg	gcugauggga	ccagagacua	ccgccaagac	uaucguccuc	4440
gugaagaacg	ugcugucccg	gcacuacgug	caucuggaga	ggagcccuug	gaagggacuu	4500
ccugagcuga	cgaacgaaaa	cgcgcaguac	ugcccuucu	ccugcgaaac	ccaggcuugg	4560

uccauugcca cuauacugga aaccuuauau gaccuguag 4599

<210> 27
<211> 4599
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 經密碼子優化之 AGL 編碼序列

<400> 27
augggacacu cgaaacagau ccggauccug uugcugaacg aaauggagaa gcuugaaaag 60
accuguuuc ggcuaggagca gggcuacgag cugcaguucc gccugggucc gacacuacaa 120
ggaaaggccg ugacugugua caccaacuac ccauuucccg gagaaacuuu caaccgggag 180
aaguuccggu ccugggacug ggaaaaccca accgaacgag aggacgacuc ggacaaguac 240
ugcaagcuga accuccaaca guccggauca uuccaguacu acuuucugca agggaacgag 300
aaguccggag gcggcuacau cguggucgac ccgauacuua gaguggggcg cgacaaucan 360
guccugccuc uggauugcgu gaccucgcaa accuucuuug ccaaauugcu gggcccguuc 420
gaugaguggg aaagccgccu cagagucgca aaggaguccg gauacaacau gauucauuuc 480
accccgucgc aaaccucggg ucugucccg ucugucuaau cucuggcgaa ccagcuggag 540
cuuaaccccg acuuucgcg cccaaaccgg aaguacaccu ggaacgacgu cgggcagcuu 600
guggaaaagc ugaagaagga guggaacgug aucugcauca cugacuggu guacaaccan 660
acggccgcca acucgaagug gauccaggag caucccgagu gcgcuaacaa ccucgugaac 720
agcccgacc uuaagccugc uugggugcug gacagagccc ucuggagauu caguugcgac 780
guggccgagg ggaaguacaa ggaaaaggga auuccggccu ugaucgagaa cgaccaucac 840
augaacucan ucaggaagau caucugggag gacaucuucc cuaagcuuaa guugugggag 900
uuuuccaag uggacguaaa caaggcagug gagcaguuca gaagguugcu gacccaagaa 960

aacagacgcg ucacuaaguc cgauccuaac caacaccuua ccaucauua agaccucgaa	1020
uaccgccggu uuggcugcac cgucgauaug aacaucgcc ugaccacuuu caucccgcau	1080
gacaagggcc cggcggcaau cgaggaaugc uguaacuggu uucauaagag aauggaagaa	1140
cugaauuccg agaagcacgc gcugauuaac uaccaccagg aacaggcagu gaacugccug	1200
cugggcaaug uguucuacga acggcuggcu ggacacggac cgaagcuggg ucccugacu	1260
aggaagcauc cgcucgugac ucgcuacuuc accuucccg uugaggagau ugacuucucg	1320
auggaagaau ccaugaucca ucugccuaac aaggcuugcu uccugauggc gcacaacgga	1380
ugggucaugg gcgacgaccc ccugcgcaac uucgccgagc cuggcucgga ggucuaccug	1440
agaaggaac uuaucuguug gggagacucc gucaagcugc gcuacgaaa caagccgaa	1500
gauugcccu accugugggc ucacugaag aaguacacgg aaauacugc aacguacuuc	1560
cagggagucc ggcuggacaa uugccacucc acccccuuc auguggccga guacaugcuc	1620
gaugcagcga ggaauugca gccgaauug uacgugguug ccgaacuguu cacuggcucc	1680
gaggacuugg acaacuguu cgugaccaga cuggggauu ccuccugau ccgggaagcc	1740
augucggccu acaacucca ugaagagggc cgccugugu accgcuacgg gggagaacc	1800
gugggaagcu ucgugcaacc uugccugcgg ccgcugaugc cugcgaucc ccacgccug	1860
uucauggaca ucacucacga uaacgaugc ccgauugugc aucgcucggc cuacgacgca	1920
cugccgagca ccacuaucgu guccauggcc ugcuggccu ccgggagcac ucgcggauac	1980
gaugaacugc ugccgcacca gaucagcgug guguccgaag aacgcuucua uaccaagugg	2040
aacccgaag cgcugccauc gaauacuggc gaagugaacu uccaguccgg uauuauccg	2100
gcucgcugug ccaucagcaa acugcaccaa gagcuuggug ccaagggauu cauuaaguc	2160
uacguggauc aggucgacga agauauugug gccgugacca ggcacucacc uuccaacc	2220
caucagucg uggccgugc ccggaccgcg uuccggaacc ccaagaccag cuucuacug	2280

aaagaagugc	cucagaugug	uaucgccgga	aaaaucgaag	aggucgugcu	ggaagcccgg	2340
accauugaga	ggaacaccaa	gccuuaccgg	aaagacgaga	acucuaucua	cgguaacccu	2400
gauauuacug	uggagaucgg	cgaacacauc	cagcugaacg	aaucaaagau	cgucaagcag	2460
gcuggagugg	ccaccaaggg	acccaacgag	uacauccagg	agaucgaauu	ugaaaaccuc	2520
uccccuggcu	ccgugaauau	cuuucgggug	ucccuggacc	cucacgccc	aguggccgug	2580
ggaaauucua	gaaaccaccu	gaccagauuc	ucacccacu	ucaaguccgg	uucccuggcg	2640
guggauaacg	ccgacccgau	uuugaagauc	ccuucgccu	cgcuggccuc	ccgccugacu	2700
cucgcggaac	ugaaccagau	ccuguaccgc	ugugaaucag	aggaaaaaga	ggacggcggc	2760
ggcuguuacg	auauucccaa	uuggucggcu	uugaaauacg	cgggacuua	ggggcugaug	2820
ucugugcugg	cggaaaucgg	gccgaagaac	gaccugggac	accuauucug	caacaacuug	2880
cgguccggag	acuggaugau	cgaauacguc	agcaacagau	ugaucagccg	gagcggcacu	2940
aucgcugagg	ucggaaagug	gcugcaggcc	auguucuucu	aucugaagca	gaucggccga	3000
uaccucaucc	ccuguuacuu	cgcgcgcauu	cugaucgggg	ccuacaccac	ccugcuggac	3060
accgccugga	agcagaugag	caguuuugug	caaaacgggu	ccaccuucgu	gaagcaccuu	3120
ucacugggcu	cagugcagcu	cugcggcgug	ggaaaguucc	ccucucugcc	cauucugagc	3180
ccggcccuga	uggacguccc	uuaccggcug	aacgagauc	ccaaggagaa	ggagcagugc	3240
ugcguuuccc	uggcugccgg	gcugccacac	uucucguccg	gcaucuuccg	gugcuggggc	3300
cgggauaccu	ucaucgccc	gcgggguauc	cugcuuauc	ccggucgcu	cugggaggcu	3360
cggaaacaua	uucuggcggu	cgcgggcacc	cuuagacacg	gacugauucc	gaaccuuuug	3420
ggcgaaggaa	ucuacgccag	auacaacugu	cgggacgccg	ugugguggug	gcuucagugc	3480
auucaggacu	auugcaagau	ggugccgaac	ggccuggaca	uccugaagug	cccagugucg	3540
aggauguauc	caaccgacga	cagcgcaccu	cugccggccg	ggaccucga	ccaacccug	3600

uucgaaguca uucaggaggc uaugcagaag cacaugcagg guauucaguu ccgggagcgg	3660
aacgcggggc cgcagauuga uaggaacaug aaagacgagg gcuucaacau cacugccggc	3720
guggacgaag aaaccgguuu uguguacgga ggaaacagau ucaacugcgg uaccuggaug	3780
gacaagaugg gagaguccga ucgcgcgcgc aacagaggga ucccggcaac cccgcgggac	3840
ggauccgcgg uggaauuugu gggacugagc aagagcgccg ugcgguggcg gcuggaacug	3900
agcaaaaaga acaucuuccc cuaccacgaa gugaccguga agcggcacgg aaaggccauc	3960
aaagucucau acgaugaang gaauaggaag auccaggaua acuucgagaa gcuguuucac	4020
guguccgagg auccuccga ucugaacgaa aagcaccga aucucgugca caagcgcggg	4080
aucuauaagg acucguacgg agcguccucc ccuuggugcg acuaucagcu gcggccuaac	4140
uucaccauug ccauggucgu ggccccggag cuguucacaa cugagaaggc cuggaaggcc	4200
cuugaaaauug ccgagaagaa gcugcugggg ccuuugggga ugaaaacccu ggauccggac	4260
gacauggugu acugcggaau cuacgacaac gcccuggaca acgauaacua caaucuggcc	4320
aaggguuca auuaccacca gggccccgaa uggcuguggc ccuauuggua cuuccugcg	4380
gccaaugcu acuucucacg gcugauggga ccagagacua ccgccaagac uaucguccuc	4440
gugaagaacg ugcugucccg gcacuacgug caucuggaga ggagcccuug gaagggacuu	4500
ccugaacuga cuaacgagaa cgcgcaguac ugccccuucu ccugcgaaac ccaggcuugg	4560
uccauugcca ccuacugga aaccuuuuau gaccuguag	4599

- <210> 28
- <211> 4599
- <212> RNA
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> 經密碼子優化之 AGL 編碼序列

- <400> 28

augggacacu cgaaacagau uagaauccug uugcucaacg aaauggagaa gcuggaaaag	60
accucuuuc ggcuaggagca gggcuacgag cuccaguucc gccugggucc gacacuacaa	120
gggaaggcag ugaccgugua caccaacuac ccauuucccg gagaaaccuu caaccgggag	180
aaguuccggu ccuaggacug ggaaaacca accgaacgag aggaugacag cgacaaguac	240
ugcaagcuga accuccaaca gucgggaucg uuccaguacu acuuucugca agggaacgag	300
aaguccggag gagguacau cgugugcag ccgauacuua gagugggagc cgacaaccu	360
guccugccuc uggacugcgu gaccugcaa accuucuuug ccaaauugcu gggcccguuc	420
gaugaguggg aaagccgccu cagaguggcc aaggaguccg gguacaacau gauucacuuc	480
acuccgcugc aaaccucgg ucugucccg ucgugcuauu cucuggcgaa ccagcuggag	540
cugaaccccg acuucucccg ccaaaccgg aaguacaccu ggaacgacgu cgggcagcuu	600
guggaaaagc ugaagaagga guggaacgug aucugcauuu cugacguggu guacaaccac	660
accgcccca acucgaagug gauccaagaa caucccgagu gcgcguacaa ccucgugaac	720
agcccgcauc ugaagccggc uugggugcuc gauagagccc ucuggagauu cuccugugac	780
gucgccgagg ggaaguacaa agagaagggu auuccggccc ucauugagaa cgaccaucac	840
augaacucua uccggaagau caucugggag gauaucuucc cuaagcuua guugugggag	900
uuuuccaag uggacguaaa caaggccgug gaacaguuca gaaggcugcu gacucaagaa	960
aaccgccgcg ucacuaaguc cgauccuaac cagcaucuua ccaucaucca agaccugag	1020
uaucccggu uugggugcac cgucgacaug aacaucgcac ugaccacuuu caucccgcau	1080
gacaaggggc cggcggccau cgaggaaugc uguaacuggu uucauaagag gauggaggaa	1140
cugaauuccg agaagcacgc gcugauuaac uaccaccagg aacaggcagu gaauugccuc	1200
cuggggaacg uguucuacga aaggcuggcu ggacacggac cgaagcuggg gcccugacu	1260
cgcaagcauc cgcucgugac ucgcuacuuc accuucccg uugaggagau ugacuucua	1320

auggaagaau ccaugaucca ccucccgaac aaggcuugcu ucuugauggc gcacaaugga	1380
ugggucaugg gcgacgaccc acugcgcaac uucgcugagc cuggcucgga ggucuaccug	1440
agaagggaau ugauuugcug gggggacucc gucaagcugc gcuauggaaa caagccggaa	1500
gauugccccc accugugggc ucacaugaag aaguacacgg aaauuacugc cacguacuuc	1560
cagggcgucc ggcuggacaa cugccacucc acuccccucc auguggccga guacaugcuc	1620
gacgcagcga ggaaucugca gcccAACUG uacgugguug cagaacuguu cacugggucc	1680
gaggaccucg acaauguguu cgugaccaga cuggggauCu ccucccugau ccgggaagcc	1740
augucggccu acaacuccca ugaagagggc cgccugugu accgcuacgg gggagaaccc	1800
guggggagcu ucgugcagcc uugccuccgc ccgcugaugc cugccaucgc ccacgccug	1860
uucauggaua ucacucauga caacgaaugu cccauuguc aucgcucggc cuacgacgca	1920
cugccuucga ccacuaucgu guccauggcc ugcugcgccu ccgggagcac caggggauac	1980
gacgaacucg ugccgcacca gaucagcgug guguccgaag agagauucua uaccaaugg	2040
aaccccgaag cgcugcccag caauaccggg gaagugaacu uccaguccgg uauuaucgcc	2100
gcucgcugug cgauCAGCAA gcuccaccag gagcucggug ccaagggauu cauucaaguc	2160
uacugggacc aggucgacga agauaucgug gccgugacca ggcacucacc uuccauucac	2220
caauccgugg ucgccguguc ccggacugcu uuucggaacc ccaagacuuc guucuacucg	2280
aaagaagugc cacagaugug uauccggggg aaauCgaag aggucguccu cgaagcccg	2340
accauugaga ggaacaccaa gccuuaccgg aaagacgaga acucuaucAA cgggaccccu	2400
gauauuacug uggagaucgg cgaacacauc cagcugaacg aaucAAgau cgucaagcag	2460
gcuggagugg cgaccaaggg acccaacgag uacauccagg agaucgaauu ugaaaaccuc	2520
uccccuggcu ccgugauuau cuuccgggug ucccuggacc cucacgcca aguggccgug	2580
ggaauucua gaaaccaccu gacucaguuc ucacccacu uuaagucugg guccuggcg	2640

guggacaacg ccgauccgau cuugaaaauc ccuuucgcaa gccuggccuc ccgccugacu	2700
uuggccgagc ugaaccagau ccuguaccgc ugugaaucag aggaaaagga ggacgggggu	2760
ggcuguuacg auaucccca a cugguccgcu uugaaauacg cgggacugca ggggcugaug	2820
uccgugcugg cggaauacag accgaagaac gaucuggggc accccuucug caacaacuug	2880
cgguccggag acuggaugau cgauuacguc agcaaccggu ugaucagcag aagcgguacu	2940
aucgccgagg ucggaaagug gcugcaggcc auguucuucu accugaagca gaucccucga	3000
uaccucaucc ccuguuacuu cgacgccauu ugaucgggg ccuacaccac ccugcuggac	3060
acugccugga agcagaugag caguuuugug caaaaugggu cgaccuucgu gaagcaccuu	3120
uccuugggcu cagugcagcu cugcggcgug gggaaguucc ccucgcugcc cauucugucc	3180
ccggcccuga uggacgucce uuaccggcug aacgagauua ccaaggagaa ggagcagugc	3240
uguguuuccc uggcugccgg gcugccacac uucucguccg ggaucuuccg gugcuggggc	3300
cgcgauaccu ucauugcgcu gcgggguauc cugcuuauca ccggucgcu a cguggaggcu	3360
cggaacauua uccuugcauu cgccgguaac cugagacacg gucugauccc gaaucuucuc	3420
ggggaaggaa ucuacgcaag auacaacugc cgggacgccg ugugguggug gcuccagugc	3480
auucaggacu auugcaagau ggugccgaac ggacuugaca uccugaagug cccagugucg	3540
aggauguacc cuaccgacga cagcgcuucu cugccggccg ggaccucgga ccaaccccug	3600
uucgaaguca uccaagaggc uaugcagaag cacaugcagg guauucaguu ccgggaacgg	3660
aacgcggggc cccagauuga uaggaacaug aaggacgagg guuuaacau cacugccggc	3720
guggacgaag aaacuggguu uguguacgga ggaaacagau ucaacugcgg uaccuggaug	3780
gacaagaugg gagaauccga ucgcgcgcgc aacagaggga ucccggcaac cccgcgggac	3840
ggauccgcgg uggaauugu gggacugagc aagagcgccg ugcgguggcu ccuggaacug	3900
uccaaaaaga acaucuuccc cuaccacgaa gugaccguga agcggcacgg aaaggccauc	3960

aaagucucau acgaugaaug gaaucggaag auccaggaua acuucgagaa gcuguuucac	4020
guguccgagg aucccuccga ucucaacgaa aagcauccga aucucgugca caagcgcggg	4080
aucuacaagg acucguacgg ggcguccuca ccuuggugcg acuaucagcu gcggccuaac	4140
uucacuaauug cgauggucgu gggcccggag uuauucacaa cggagaaggc cuggaaggcc	4200
cuugaaaauug cggagaagaa gcugcugggg ccucucggga ugaaaacccu ggauccggac	4260
gacauggugu acugcggaau cuacgacaac gcccuugaca acgauaacua caaucuggcc	4320
aagggguuca auuaccacca ggggccggaa uggcucuggc ccauugggua cuuccugcg	4380
gccaaugcugu acuucucacg gcugaugggg ccagagacua ccgccaagac uaucguccuc	4440
gugaaaaacg ugcugucccg gcacuacgug caucuggaga ggagcccuug gaagggacug	4500
ccagagcuga cgaacgagaa cgcgcaguac ugcccuucu ccugcgaaac ccaggcuugg	4560
ucgauugcca cuauacugga aaccuuauau gaccuguag	4599

- <210> 29
- <211> 4599
- <212> RNA
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> 經密碼子優化之 AGL 編碼序列

<400> 29	
augggacacu caaagcaau cgcgauucug cugcugaacg agauggaaaa gcuggaaaag	60
acucuguucc ggcuggaaca ggguuacgag cugcaguuuc ggcucggccc aaccuugcaa	120
gggaaggccg ucacugucua caccaacuac ccuuuuccgg gggagacuuu caaccgcgaa	180
aaguuccgcu ccuuggauug ggaaaacccc acugaacggg aggaugacag cgacaaguac	240
ugcaaacuga accuucagca guccggcagc uucaauacu acuuccugca aggaaacgaa	300
aaguccggcg gcgguuacau cguggucgac ccgauucuga gagugggagc cgauaaucau	360

gugcugcccc	uggacugcgu	caccugcaa	acuuuccugg	cuaagugccu	gggaccguuc	420
gaugaguggg	aauccaggcu	ccgcguggcg	aaggagucgg	gcuacaacau	gauucauuuc	480
acucuccuuc	aaacucuggg	gcugagucgc	agcuguuacu	cccuggccaa	ccagcuugaa	540
cugaacccag	acuuuucccg	gccaaacaga	aaguacaccu	ggaacgacgu	gggacaauug	600
guggagaagc	uuaagaagga	auggaacgug	aucugcauca	ccgauguggu	guauaaccac	660
acugccgcga	auuccaagug	gauccaggaa	caccccgagu	gugcuuacaa	ccuugugaac	720
agcccucacc	uuaagccggc	cugggugcug	gaucgggcgc	uguggagauu	cuccugcgac	780
guggccgaag	ggaaguacaa	agaaaaggga	aucggcgccc	ugauugaaaa	ugaccaccau	840
augaacucca	uucggaaaau	cauuugggaa	gauaucuuuc	ccaagcugaa	gcucugggag	900
uucuuucaag	uggaugugaa	caaggcugug	gagcaguucc	ggcggcugcu	gaccaggag	960
aaccgccgcg	ugaccaaguc	cgaccuaac	cagcacuuga	ccaucauaca	ggaccggaa	1020
uaccggagau	ucggcugcac	ugucgacaug	aacauugccc	ucacuaccuu	caucccgcau	1080
gacaagggac	ccgcugccau	cgaagagugc	ugcaacuggu	uccacaagcg	gauggaagaa	1140
cugaacucug	aaaagcacag	gcugaucaac	uaccaccagg	aacaggcugu	gaacugccug	1200
cugggcaacg	uguucuacga	gagacucgca	ggacacggac	cgaagcuggg	cccugugacc	1260
cggaagcauc	cucuggucac	ccgcuacuuc	accuucccg	ucgaagagau	cgacuuuucg	1320
auggaagaau	cgaugaacca	ccuccuaac	aaggccugcu	uccucauggc	gcacaacggc	1380
ugggucaugg	gcgacgaccc	gcugagaaac	uucgccgagc	ccgggagcga	aguguaccuc	1440
cggcgggaac	uuauuugcug	gggagauagc	gugaagcuua	gauauggcaa	caagccugag	1500
gacugcccau	accugugggc	gcacaugaag	aaguacacug	aaauuaccgc	gaccuacuuc	1560
caaggagucc	gacucgacaa	cugccacagc	accccacuuc	acgucgcgga	guacauguug	1620
gaugccgcac	ggaaucucca	gcccuaucug	uaugucgugg	cugaacuguu	cacuggaucc	1680

gaggaccuug	acaauguguu	cgugacuaga	cuggggau	ccagccugau	ccgggaagcu	1740
auguccgcu	acaacucca	cgaagaggga	cggcuggugu	accgcuacgg	cggagagccc	1800
gugggaagcu	ucgugcagcc	cugccugcgg	ccucugaugc	cggccaucgc	ucacgcccug	1860
uucauggaua	ucacucacga	caaugagugu	ccuauugugc	acaggagcgc	guacgacgcc	1920
cugcccucca	cuacuau	gucgauggcc	ugcugcgcaa	gcggguucua	ccgcgguuac	1980
gacgagcuug	ucccgcacca	aaauuccgug	gugucagagg	aacggguucia	caccaagugg	2040
aaccggagg	cccugccuuc	aaacaccggc	gaagugaacu	uccaguccgg	aaucauugcc	2100
gcccgcugug	ccaauucaa	guugcaccag	gagcuggggc	ccaagggauu	cauucagguc	2160
uacguugacc	aggucgacga	agauaucgug	gccguuacua	gacauucacc	gagcauccau	2220
cagagcgugg	ucgcagucag	caggacugcc	uuccgcaacc	cgaaaaccuc	guucuacucc	2280
aaggaagugc	cccagaugug	uaucgggga	aaaauugagg	aaguggugcu	ggaggcccgg	2340
accaucgagc	ggaacacua	gcccuaaccg	aaggacgaga	auucaaucaa	cggaaccccu	2400
gacauaccg	uggagauc	cgagcauau	caacugaacg	agucgaagau	cguaagcag	2460
gcuggggugg	caacuaagg	cccuaacgag	uacauucagg	agauugaauu	cgagaaccug	2520
ucggccgggu	ccgugauc	uuuccgcgug	ucccuggacc	cacaugcuca	aguagcagug	2580
gggauccuga	gaaaccaccu	gaccaguuu	agccgcacu	ucaaguccgg	auccuggcc	2640
guggauaacg	ccgaccg	ccugaagau	cccuugcau	cccuggc	ccggcugacc	2700
uuggccgaac	ugaaccagau	ucuguaccgc	ugcgaau	aggaaaagga	ggacggaggc	2760
ggaugcuacg	auaucccaa	uuggucggcg	cugaaguacg	ccggccu	aggacugaug	2820
uccgugcugg	ccgagaucag	gccgaagaau	gaccugggac	acccguucug	caacaacuug	2880
agaagcgggg	acuggaugau	ugauuacgug	ucgaaccggc	ugaucucccg	gagcggcacc	2940
aucgcggaag	ucggaaagug	gcuccaggcc	auguucuuu	accugaagca	gaucggccgc	3000

uaccugaucc ccugcuacuu cgacgcgauc uugauugggg cauacaccac ucugcuugac	3060
accgcuugga agcagauguc cuccuucgug caaaacggau ccaccuucgu gaagcaccug	3120
ucccuuggau cagugcagcu gugcggcgug ggaaaguucc cuucccuucc cauccugucc	3180
ccugcgcuga uggacgugcc guaccggcuc aacgagauc ccaaggaaaa ggaacagugc	3240
ugcgugucac uggcagccgg ccuuccgcau uuuucgagcg gaauuuucag auguuggggc	3300
agagacaccu ucauugcgcu gcgcgguauc cugcugauua ccggcagaua cguggaagcc	3360
agaaacauua uccuggcguu ugcugguacu cugcggcacg gacugauucc uaaccuguug	3420
ggagagggga ucuacgcccg guacaauugc agagaugccg ugugguggug gcugcagugc	3480
auccaggacu acugcaagau ggugcccaac ggacuugaca uucugaagug cccggugucg	3540
cgcauguacc ccaccgacga cucugcgccc cugccggccg guaccugga ucagccgcug	3600
uucgaaguga uccaggaagc caugcaaaag cacaugcagg gaauucaguu cagggaacgg	3660
aacgcaggcc cgcaaaucga ccggaacaug aaggacgaag gcuucaacau uaccgccggc	3720
guggacgagg aaaccggcuu cguguacggc ggcaaccggu ucaauugcgg uacuuggaug	3780
gacaagaugg gagaaagcga ccgcgccagg aaucggggca uuccugccac cccgcgggac	3840
gguagcgcg ugagauvcgu gggccuuucg aagucccgcg uccgcuggcu ucuggagcug	3900
ucuaagaaaa acaucuuccc uuaccacgag gucaccguga aacgccacgg aaaggccauc	3960
aagguguccu acgacgaau gaaacaggaag auccaggaca acuuugagaa gcuguuucac	4020
gugucggaag auccguccga ccugaacgaa aagcacccca accuugucca uaagcgcggu	4080
aucuacaaag auucguaugg ugcauccucc ccuuggugcg acuaccaacu ccggccgaac	4140
uucaccaucg caaugguggu gggcccgag cuguucacca cugaaaaggc cuggaaggcc	4200
cuggaaaucg ccgaaaagaa gcugcuggga ccgcugggga ugaaaacccu ggaccccgau	4260
gauauggugu acugcgggau cuacgacaac gccucggaua acgacaacua caaccuggcc	4320

aagggcuuca acuaccauca ggguccggag uggcuguggc caaucggaua cuuccugagg	4380
gccaaagcugu acuucucccg cuugaugggc cccgaaacua ccgcaaagac uaucgugcuc	4440
gugaagaacg uccugucccg gcacuacgug caucuggaac ggucgccgug gaaaggccug	4500
ccagaguuga ccaacgagaa ugcccagauu ugcccguucu caugcgaaac ccaagccugg	4560
agcauugcca cuauucugga aaccucuac gaccuguag	4599

- <210> 30
- <211> 4599
- <212> RNA
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> 經密碼子優化之 AGL 編碼序列

<400> 30	
augggacacu cgaaacagau cagaauccug uugcucaacg aaauggagaa gcucgaaaag	60
accuguuucc ggcugggagca ggguuacgag cugcaguucc gccugggucc gacucuacaa	120
gggaaagcag ugacggucua caccaacuac ccguuucccg gagaaaccuu caaccgggag	180
aaguuccggu cccugggacug ggagaacccg accgaacgag aggaugacuc agauaaguac	240
ugcaagcuga acuugcaaca guccggguca uuccaguacu acuuucugca agggaacgag	300
aagucaggag ggggcuacau cguggucgac ccgauacugc gcgugggagc cgacaaucac	360
guccugccgc uggacugcgu gaccucgcaa accuuccucg ccaaaugucu ggggccguuc	420
gaugaguggg aaagccgccu cagagucgca aaggaguccg gauacaacau gauucacuuc	480
acuccgcugc aaacacucgg ucugucccg ucgugcuauu cucuggcgaa ccagcuggag	540
cuuaaucccg acuuuucccg cccgaaccgg aaguacaccu ggaacgacgu cgggcagcuu	600
guggaaaagc ugaagaagga guggaacgug aucugcauca cugauguggu guacaaccac	660
acggcugcca acucgaagug gauccaagag caucccgagu gcgcguacaa cuuggugaac	720

agccccgauc	ugaagccugc	uugggugcug	gacagagccc	ucuggagauu	cagcugcgac	780
guggccgagg	ggaaguacaa	agaaaagggg	auuccggccu	ugauugagaa	cgaccaucac	840
augaacucua	uccgcaagau	cauuuggggag	gauaucuucc	cuaagcuuaa	guuguggggag	900
uucuucaag	uggacguaaa	caaggcagug	gagcaguuca	gaaggcugcu	gacucaagaa	960
aacagacgcg	ucacuaaguc	cgacccgaac	cagcaccuua	ccaucaucca	agacccggag	1020
uaccgccggu	ucggcugcac	cgucgauaug	aacauagccc	ugaccacuuu	caucccccac	1080
gacaaggggc	cggcggcaau	cgaggaaugc	uguaacuggu	uucuaaagcg	gauggaggaa	1140
cugaauuccg	agaagcaccg	gcugauuaac	uaccaccagg	aacaggcagu	gaacugccug	1200
cugggcaacg	uguucuacga	acggcuggcu	ggacacggac	cgaagcuggg	ucccgugacu	1260
agaaagcauc	cgcucgucac	ucgcuacuuc	accuucccg	uugaggagau	ugacuucucc	1320
auggaagaau	ccaugaucca	cuugccgaac	aaggcuugcu	uccugauggc	gcacaacgga	1380
ugggucaugg	gcgacgaccc	gcugaggaau	uucgcggagc	cggguucgga	aguguaccug	1440
agaagggaac	ucauuugcug	gggagacucc	gucaagcugc	gcuaugggaa	caagcccag	1500
gauugcccu	accugugggc	ucacaugaag	aaguacacgg	aaaucaccgc	cacguacuuc	1560
caggagucc	ggcuggacaa	uugccacucc	acccccucc	auguggccga	guacaugcug	1620
gaugcagcgc	gcaaucugca	gccgaaucug	uacgugguug	cagagcuguu	cacugggucc	1680
gaggaccucg	acaacguguu	cgugacuaga	uuggggauu	ccuccucac	ccgggaagcc	1740
augucggccu	acaacuccca	ugaggagggg	aggcuggugu	acagauacgg	cggcgaaccc	1800
gugggaagcu	ucgugcagcc	gugccuccgg	ccgcugaugc	cggccaucgc	ccacgccug	1860
uucauggaua	ucacucacga	caacgaaugc	ccgaucgugc	aucgcucggc	cuacgacgca	1920
cugccgucca	ccacuauugu	guccauggca	ugcugcgccu	ccgggagcac	ccgcggauac	1980
gaugagcucg	ugccgcacca	gauuagcgug	guguccgaag	aacgcuucua	uaccaagugg	2040

aaccccgaag	cccugccguc	caauaccggg	gaagugaacu	uccaguccgg	uauuaugcc	2100
gcucgcugug	cgaucucgaa	acuccaccaa	gagcucggug	ccaagggguu	cauucagguc	2160
uacguggauc	aggucgacga	ggauauugug	gcagugacca	ggcacucacc	uagcauccac	2220
caauccgugg	ucgccguguc	acgcacugcg	uuucggaacc	ccaagaccuc	guucuacucg	2280
aaagaagugc	cgcagaugug	uaucgggga	aagaucgaag	aggucgugcu	ggaagcacgg	2340
accuuugaga	ggaacaccaa	gccuuaccgg	aaagacgaga	acucuaucua	cgggaccccg	2400
gauaucacug	uggagauucg	cgaacacauc	cagcugaacg	aaucaaagau	cgucaagcag	2460
gcuggagugg	ccaccaaggg	acccaacgag	uacauccagg	agaucgaauu	ugaaaaccuc	2520
ucggcggggu	ccgugaucuu	cuuccgggug	ucccuggacc	cccacgcca	aguggccgug	2580
ggaauucua	gaaaccaccu	gaccagauuc	ucacccacu	uuagucggg	uucccuggcc	2640
guggacaacg	ccgauccgau	ccucaagauc	ccguucgcu	cgcuggccuc	ccgccucacu	2700
cucgcggaac	ugaaccagau	ccuguaccgc	ugugaauacg	aggaaaagga	ggacggcggc	2760
ggcuguuacg	auauuccgaa	uuggucggcu	uugaaauacg	cgggacuuc	ggggcugaug	2820
ucuguccugg	cggaaauccg	gccgaagaac	gaccuggggc	accguucug	caacaacuug	2880
cggagcggag	auuggaugau	cgacuacguc	agcaacagac	ugaucagccg	gagcggcacu	2940
aucgccgagg	ucggaagug	guugcaggcc	auguucuucu	accugaagca	gaucggccga	3000
uaccucaucc	cguguuacuu	cgacgccauc	cugaucgggg	ccuacaccac	ccuccuggac	3060
accgccugga	agcagaugag	caguuuugug	caaacgggu	ccaccuucgu	gaagcaccuu	3120
ucccugggcu	cagucgagcu	gugcggcgug	ggaaaguucc	ccucgcugcc	cauucugagc	3180
ccggcccuga	uggacguccc	cuaccggcug	aacgagauc	ccaaggagaa	ggagcagugc	3240
uguguguccc	uggcugccgg	gcugccgcac	uuucgucgg	gcaucuuccg	gugcuggggg	3300
cgggauaccu	ucauugcccu	gcggggauc	cuucuuauca	ccggucgcu	uguggaggcu	3360

cggaacauua uucuggcguu cgccggaacc cugagacacg ggcugauucc gaaccucuug	3420
ggggaaggga ucuacgcccg cuacaacugu cgggacgccg ugugguggug gcuccagugc	3480
auucaggacu auugcaagau ggugcccaac gggcuggaca uccugaagug cccggugucg	3540
aggauguauc cgaccgacga cagcgcaccc cugccggccg ggaccucga ccaacccug	3600
uucgaaguca uucaagagc uaugcagaag cacaugcagg guauucaguu ccgggaacgg	3660
aacgcggggc cccagauuga uaggaacaug aaagacgagg guuuaacau cacugccggc	3720
guggacgaag aaaccgguuu uguguacgga ggaaaccggu ucaacugcgg uaccuggaug	3780
gauaagaugg gagaaucau ucgcgcgcgc aacagaggga ucccggcaac cccgcgggac	3840
ggaucggcug uggaauugu gggacugagc aagagcgcg ugcgguggcu gcuggaacug	3900
agcaaaaaga acaucuucc cuaccacgaa gugaccguga agcggcacgg aaaggccauc	3960
aaagucuccu acgaugaaug gaauaggaag auccaggaua acuucgagaa gcuuuuac	4020
guguccgagg auccuccga ucugaacgag aagcauccga aucucgugca uaagagggg	4080
aucuacaagg acuccuacgg agcguccucc ccuuggugcg acuaucagcu gcggccuaac	4140
uucaccauug ccauggucgu ggccccggag cucuuuacaa ccgagaaggc cuggaaggcc	4200
cucgaaauug ccgaaaagaa gcugcugggg ccuugggga ugaaaaccu ggauccggac	4260
gacauggugu acugcggaau cuacgacaac gcccuggaca acgacaacua caaucuggcg	4320
aaggguuca auuaccacca ggggccggaa uggcucuggc cgauugggua cuuccugcg	4380
gccaaugcu acuucucacg gcugauggga ccggagacua ccgccaagac caucguccuc	4440
gugaagaacg ugcugucgcg gcacuacug caccuggaga ggagcccug gaagggguu	4500
cccgagcuga cgaacgagaa cgcgcaguac uguccuucu ccugcgaaac ccaagccug	4560
uccauugcca cuauacugga aaccuuauu gaccuguag	4599

<211> 4599
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 經密碼子優化之 AGL 編碼序列

<400> 31	
augggccaca gcaagcagau ccggaucuuug cugcugaacg agauggagaa gcuggagaag	60
accuguuua ggcuggagca gggcuacgag cugcaguucc gguuggggccc caccuugcag	120
ggcaaggccg ugaccgugua caccaacuac cccuuccccg gcgaaaccuu caacagggag	180
aaguuccggu ccucggacug ggagaacccc accgagaggg aggacgacuc cgacaaguac	240
ugcaagcuga accugcagca guccggcuucc uuccaguacu acuuccugca gggcaacgag	300
aaaagcggcg gcggcuacau cgugguggac cccaucuugc ggguggggcgc cgacaaccac	360
gugcugcccu uggacugcgu gaccucgag accuucuugg ccaagugcuu gggcccuuc	420
gacgaguggg agagcaggcu gaggguggcc aaggaguccg gcuacaacau gauccacuuc	480
accccuugc agaccuggg ccuguccagg uccugcuacu ccugggcaa ccaguuggag	540
uugaaccccg acuucuccag gcccacagg aaguacaccu ggaacgacgu gggccagcug	600
guggagaagu ugaagaagga guggaacgug aucugcauca ccgacguggu guacaaccac	660
accgcccca acagcaagug gauccaggag caccgccagu gcgccuacaa ccuggugaac	720
ucccccacu ugaagccgc cuggguuug gacagggccc uguggcgguu cuccugcgac	780
guggccgagg gcaaguacaa ggagaagggc aucccgccu ugaucgagaa cgaccaccac	840
augaacucca uccggaagau caucugggag gacauuucc ccaagcugaa gcugugggag	900
uucuuccagg uggacgugaa caaggccgug gagcaguua ggaggcugcu gaccaggag	960
aacagcggg ugaccaaguc cgacccaac cagcaccuga ccaucaucca ggaccccgag	1020
uacagcggu ucggcugcac cguggacaug aacaucgcc ugaccaccuu caucuccac	1080

gacaagggcc ccgccgccau cgaggagugc ugcaacuggu uccacaagag gauggaggag	1140
uugaacuccg agaagcaccg gcugaucaac uaccaccagg agcaggccgu gaacugccug	1200
uugggcaacg uguuucacga gcggcuggcc gggcacggcc ccaagcuggg ccccgugacc	1260
aggaagcacc ccuuggugac cagguacuuc accuuccccu ucgaggagau cgacuucucc	1320
auggaggagu ccaugaucca ccugcccaac aaggccugcu uccugauggc ccacaacggc	1380
ugggugaugg gcgacgacc ccugcggaac uucgccgagc ccggcuccga gguguaccug	1440
aggagggagc ugaucugcug gggcgacagc gugaaguugc gguacggcaa caagcccag	1500
gacugccccc accugugggc ccacaugaag aaguacaccg agaucaccgc caccuacuuc	1560
cagggcgugc ggcuggacaa cugccacucc acccccugc acguggccga guacauguug	1620
gacgccgcca ggaacuugca gcccaacuug uacguggugg ccgagcuguu caccggcagc	1680
gaggaccugg acaacguguu cgugaccagg cugggcauca gcuccuugau cagggaggcc	1740
augagcgccu acaacagcca cgaggagggc agguuggugu accgguacgg cggcgagccc	1800
gugggcuccu ucgugcagcc cugcuugagg cccuugaugc ccgccaucgc ccacggccug	1860
uucauggaca ucacccacga caacgagugc cccaucgugc acagguccgc cuacgacgcc	1920
cugcccagca ccaccaucgu guccauggcc ugcugcgcca gcggcagcac caggggcuac	1980
gacgaguugg ugccccacca gaucuccgug guguccgagg agcgguucua caccaagugg	2040
aaccccgagg ccuugcccuc caacaccggc gaggugaacu uccagagcgg caucaucgcc	2100
gccaggugcg ccaucagcaa gcugcaccag gacugggcg ccaagggcuu cauccaggug	2160
uacguggacc agguggacga ggacaucgug gccgugacca ggcacucucc cagcauccac	2220
caguccgugg uggccguguc caggaccgcc uucaggaacc ccaagaccuc cuucuacagc	2280
aaggaggugc ccagaugug caucggcggc aagaucgagg agguggugcu ggaggccagg	2340
accaucgaga ggaacaccaa gcccuacagg aaggacgaga acuccaucaa cggcaccccc	2400

gacauccaccg	uggagauca	ggagcacauc	cagcugaacg	agagcaagau	cgugaagcag	2460
gccggcgugg	ccaccaaggg	ccccaacgag	uacauccagg	agaucgaguu	cgagaacuug	2520
ucccccgga	gcgugaucau	cuucagggug	agccuggacc	cccacgcca	gguggccgug	2580
ggcauccugc	ggaaccaccu	gaccagauuc	agccccacu	ucaaguccgg	cagccuggcc	2640
guggacaacg	ccgaccccau	cuugaagauc	ccuucgccu	cccuggccuc	cagguugacc	2700
uuggccgagc	ugaaccagau	ccuguaccgg	ugcgaguccg	aggagaagga	ggacggcggc	2760
ggcugcuacg	acaucaccaa	cugguccgcc	cugaaguacg	ccggccugca	gggcuugaug	2820
uccguguugg	ccgagauca	gccccagaac	gacuugggcc	accccuucug	caacaacuug	2880
agguccggcg	acuggaugau	cgacuacgug	agcaaccggc	ugaucucccg	guccggcacc	2940
aucgccgagg	ugggcaagug	guugcaggcc	auguucuucu	accugaagca	gaucccccg	3000
uaccugaucc	ccugcuacuu	cgacgccauc	uugaucggcg	ccuacaccac	ccugcuggac	3060
accgccugga	agcagauguc	cagcuucgug	cagaacggcu	ccaccuucgu	gaagcaccug	3120
uccuugggcu	ccgucagcu	gugcggcgug	ggcaaguucc	ccucccugcc	cauccugucc	3180
ccgcccuga	uggacgugcc	cuacagguug	aacgagauc	ccaaggagaa	ggagcagugc	3240
ugcguguccc	uggccgccgg	cuugccccac	uucuccuccg	gcaucuuccg	gugcuggggc	3300
agggacaccu	ucaucgcccu	gaggggcauc	cugcugauc	ccggccggua	cguggaggcc	3360
aggaacauca	ucuuggccuu	cgccggcacc	cugaggcacg	gccugauccc	caaccugcug	3420
ggcgagggca	ucuacgccag	guacaacugc	cgggacgccg	ugugguggug	gcugcagugc	3480
auccaggacu	acugcaagau	ggugcccaac	ggccuggaca	uccugaagug	ccccgugucc	3540
aggauguacc	ccaccgacga	cuccgcccc	uugcccgccg	gcaccucgga	ccagcccuug	3600
uucgagguga	uccaggaggc	caugcagaag	cacaugcagg	gcauccaguu	ccgggagagg	3660
aacgccggcc	cccagaucga	ccggaacaug	aaggacgagg	gcuucaacau	caccgccggc	3720

guggacgagg aaaccggcuu cguguacggc ggcaaccggu ucaacugcgg caccuggaug	3780
gacaagaugg gcgagagcga cagggccagg aacaggggca uccccgccac ccccagggac	3840
ggcuccgccg uggagaucgu gggccugagc aaguccgccg ugcggugguu gcuggaguug	3900
uccaagaaga acaucuuccc cuaccacgag gugaccguga agaggcacgg caaggccauc	3960
aagguguccu acgacgagug gaacaggaag auccaggaca acuucgagaa gcuguuccac	4020
guguccgagg accccuccga cuugaacgag aagcaccca accuggugca caagcggggc	4080
aucuacaagg acagcuacgg cgccuccagc ccugggugcg acuaccagcu gaggccaac	4140
uucaccaucg ccaugguggu gggccccgag cuguucacca ccgagaaggc cuggaaggcc	4200
uuggagaucg ccgagaagaa guugcugggc cccugggca ugaagaccuu ggaccccgac	4260
gacauggugu acugcggcau cuacgacaac gccuuggaca acgacaacua caaccuggcc	4320
aaggguuca acuaccacca gggccccgag uggcuguggc ccaucggcua cuuccugcgg	4380
gccaaguugu acuucuccag guugaugggc ccgaaacca ccgccaagac caucguguug	4440
gugaagaacg ugcugucccg gcacuacgug caccuggaga ggucccccug gaagggccug	4500
cccgagcuga ccaacgagaa cgcccaguac ugccccuua gcugcgaaac ccaggccugg	4560
uccaucgcca ccauccugga aaccuguac gacuuguag	4599

<210> 32

<211> 4599

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 經密碼子優化之 AGL 編碼序列

<400> 32

augggacaua gcaagcagau ccggaucuug cugcugaaug aaauaggaaa gcuggaaaag	60
---	----

accuguuua gacuggaaca gggauacgaa cugcaguucc gguugggacc uaccuugcag	120
--	-----

ggaaaaggcug ugaccgugua caccaauuac ccuuuccug gagaaaccuu caauagagaa	180
aaguucagau cucuagauug ggaaaauccu accgaaagag aagaugauuc ugauaaguac	240
ugcaagcuga aucugcagca gucuggaucu uuccaguacu acuuccugca gggaaaugaa	300
aagagcggag gaggauacau cgugguggau ccuaucuugc ggguggggagc ugauaaucau	360
gugcugccuu uggauugcgu gaccugcag accuucuugg cuaagugcuu gggaccuuuc	420
gaugaauggg aaagcagacu gagaguggcu aaggaaucug gauacaauau gauccauuuc	480
accccuuugc agaccuggg acugucuaga ucuugcuacu cucuggcuaa ucaguuggaa	540
uugaauccug auuucucuag accuaauaga aaguacaccu ggaugaugu gggacagcug	600
guggaaaagu ugaagaagga auggaaugug aucugcauca ccgauguggu guacaaucan	660
accgcugcua auagcaagug gauccaggaa cauccugaau gcgcuuacaa ucuggugaau	720
ucuccucauu ugaagccugc uuggguguug gauagagcuc uguggcgguu cucuugcgau	780
guggcugaag gaaaguacaa ggaaaaggga auccugcuu ugaucgaaaa ugaucaucau	840
augaauucua uccggaagau caucugggaa gauaucuucc cuaagcugaa gcugugggaa	900
uucuuccagg uggauugaa uaaggcugug gaacaguuca gaagacugcu gaccaggaa	960
aaagacggg ugaccaaguc ugauccuaau cagcaucuga ccaucaucca ggauccugaa	1020
uacagacggu ucggaugcac cguggauaug aaauaucguc ugaccaccuu cauccucau	1080
gauaagggac cugcugcuau cgaagaaugc ugcaauuggu uccauaagag aauggaagaa	1140
uugaauucug aaaagcaucg gcugaucaau uaccaucagg aacaggcugu gaauugccug	1200
uugggaaaug uguucuacga acggcuggcu ggacauggac cuaagcuggg accugugacc	1260
agaaagcauc cuuuggugac cagauacuuc accuucccuu ucgaagaaau cgauuucucu	1320
auggaagaau cuaugaucca ucugccuaau aaggcuugcu uccugauggc ucauaaugga	1380
ugggugaugg gagaugaucc ucugcggaau uucgcugaac cuggaucuga aguguaccug	1440

agaagagaac ugaucugcug gggagauagc gugaaguugc gguacggaaa uaagccugaa	1500
gauugcccuu accugugggc ucauauaag aaguacaccg aaauaccgc uaccuacuuc	1560
cagggagugc ggcuggauaa uugccauucu accccucugc auguggcuga auacauguug	1620
gaugcugcua gaaauuugca gccuaauuug uacguggugg cugaacuguu caccggaagc	1680
gaagaucugg auaauuguu cgugaccaga cugggaauca gcucuugau cagagaagcu	1740
augagcguu acaauagcca ugaagaagga agauuggugu accgguacgg aggagaaccu	1800
gugggaucuu ucgugcagcc uugcuugagg ccuuugauc cugcuaucgc ucaugcucug	1860
uucauggaua ucaccauga uaaugaaugc ccuaucgugc auagaucugc uuacgaugcu	1920
cugccuagca ccaccaucgu gucuauggcu ugcugcgcua gcggaagcac cagaggauac	1980
gaugaaugg ugccucauca gaucucugug gugucugaag aacgguucua caccaagugg	2040
aauccugaag cuuugccuuc uaaauaccgga gaagugaauu uccagagcgg aaucaucgu	2100
gcuagaugcg cuaucagcaa gcugcaucag gaacugggag cuaagggauu cauccaggug	2160
uacguggauc agguggauga agauaucgug gcugugacca gacauucucc uagcauccau	2220
cagucugugg uggcuguguc uagaaccgu uucagaaauc cuaagaccuc uuucuacagc	2280
aaggauguc cucagaugug caucccugga aagaucgaag aaguggugcu ggaagcuaga	2340
accaucgaaa gaaauaccaa gccuuacaga aaggauaaa auucuaucua uggaaccccu	2400
gauaucaccg uggaauacag agaacauauc cagcugaaug aaagcaagau cgugaagcag	2460
gcuggagugg cuaccaaggg accuaaugaa uacauccagg aaaucgaauu cgaaaauuug	2520
ucuccuggaa gcgugaucuu cuucagagug agccuggauc cucaugcuca gguggcugug	2580
ggaauccugc ggaaucaucu gaccaguuu agcccucuu ucaagucugg aagccuggcu	2640
guggauaau cugauccuau cuugaagau ccuuucguu cucuggcuu uagauugacc	2700
uuggcugaac ugaaucagau ccuguaccgg ugcgaauucg aagaaaagga agauggagga	2760

ggaugcuacg auaucccuua ugggucugcu cugaaguacg cuggacugca gggauugaug	2820
ucuguguugg cugaaucag accuaagaau gauuugggac auccuuucug caauaaauug	2880
agaucuggag auuggaugau cgauuacgug agcaaucggc ugaucucucg gucuggaacc	2940
aucgcugaag ugggaaagug guugcaggcu auguucuucu accugaagca gauccucgg	3000
uaccugaucc cuugcuacuu cgaugcuau ugaucggag cuuacaccac ccugcuggau	3060
accgcuugga agcagauguc uagcuucgug cagaauggau cuaccuucgu gaagcaucug	3120
ucuuugggau cugugcagcu gugcggagug ggaaaguucc cuucucugcc uauccugucu	3180
ccugcucuga uggaugugcc uuacagauug aaugaaauc ccaaggaaaa ggaacagugc	3240
ugcgugucuc uggcugcugg auugccucau uucucuucug gaaucuuccg gugcugggga	3300
agagauaccu ucaucgcucu gagaggauuc cugcugauca ccggacggua cguggaagcu	3360
agaaauauca ucuuggcuuu cgcuggaacc cugagacaug gacugauccc uaucugcug	3420
ggagaaggaa ucuacgcua auacaaugc cgggaugcug ugugguggug gcugcagugc	3480
auccaggauu acugcaagau ggugccuaau ggacuggaua uccugaagug ccugugucu	3540
agaauuacc cuaccgauga uucugcuccu uugccugcug gaaccugga ucagccuug	3600
uucgaaguga uccaggaagc uaugcagaag cauugcagg gaaucaguu ccgggaaaga	3660
aaugcuggac cucagaucga ucggaaauug aaggauaag gauucaauau caccgcugga	3720
guggaugaag aaaccggauu cguguacgga ggaaaucggu ucaauugcgg aaccuggaug	3780
gauaagaugg gagaaagcga uagagcuaga aaugaggaa uccugcuac ccuagagau	3840
ggaucugcug uggaauucgu gggacugagc aagucugcug ugcggugguu gcuggaaug	3900
ucuaagaaga auaucuuccc uuaccauga gugaccguga agagacaugg aaaggcuau	3960
aaggugucuu acgaugaug gaauagaaag auccaggaua auuucgaaa gcuguuccau	4020
gugucugaag auccuucuga uuugaaugaa aagcauccua aucuggugca uaagcgggga	4080

aucuacaagg auagcuacgg agcuucuagc ccuuggugcg auuaccagcu gaggccuaau 4140

uucaccaucg cuaugguggu ggcuccugaa cuguucacca ccgaaaaggc uuggaaggcu 4200

uuggaaaucg cugaaaagaa guugcuggga ccucugggaa ugaagaccuu ggauccugau 4260

gauauggugu acugcggau cuacgauau gcuuuggaua augauaaua caaucuggcu 4320

aagggauuca auuaccauca gggaccugaa uggcuguggc cuaucggaua cuuccugcgg 4380

gcuaaguugu acuucucuag auugauggga ccugaaacca ccgcuaagac caucguguug 4440

gugaagaug ugcugucucg gcauucgug caucuggaaa gaucuccuug gaagggacug 4500

ccugaacuga ccaaugaaaa ugcucaguac ugccuuuca gcugcgaaac ccaggcuugg 4560

ucuaucgcu ccauccugga aaccuguac gauuuguag 4599

- <210> 33
- <211> 158
- <212> RNA
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> 經修飾之爪蟾β-球蛋白 3' UTR

- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (2)..(2)
- <223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-U

- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (157)..(157)
- <223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-A

<400> 33

cnagugacug acuaggaucu gguuaccacu aaaccagccu caagaacacc cgaauaggagu 60

cucuaagcua cauaauacca acuuacacuu acaaaauguu gucccccaa auguagccau 120

ucguaucugc uccuaauaaa aagaaaguuu cuucacnu 158

<210>	34
<211>	158
<212>	RNA
<213>	人工序列
<220>	
<223>	經修飾之爪蟾β-球蛋白3'UTR
<220>	
<221>	misc_feature
<222>	(2)..(2)
<223>	n 為非鎖核苷酸單體 UNA-U
<220>	
<221>	misc_feature
<222>	(3)..(3)
<223>	n 為非鎖核苷酸單體 UNA-A
<220>	
<221>	misc_feature
<222>	(4)..(4)
<223>	n 為非鎖核苷酸單體 UNA-G
<220>	
<221>	misc_feature
<222>	(155)..(155)
<223>	n 為非鎖核苷酸單體 UNA-A
<220>	
<221>	misc_feature
<222>	(156)..(156)
<223>	n 為非鎖核苷酸單體 UNA-C
<220>	
<221>	misc_feature
<222>	(157)..(157)
<223>	n 為非鎖核苷酸單體 UNA-A
<400>	34
cnnnugacug acuaggaucu gguuaccacu aaaccagccu caagaacacc cgaauggagu	

cucuaagcua cauaauacca acuuacacuu acaaaauguu gucccccaaa auguagccau 120

ucguaucugc uccuaauaaa aagaaaguuu cuucnnnu 158

- <210> 35
- <211> 158
- <212> RNA
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> 經修飾之爪蟾 β -球蛋白 3' UTR

- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (2)..(2)
- <223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-U

- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (8)..(8)
- <223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-C

- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (14)..(14)
- <223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-A

- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (20)..(20)
- <223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-U

- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (26)..(26)
- <223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-C

- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (32)..(32)
- <223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-A

- <220>

<221> misc_feature

<222> (38).. (38)

<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-C
- <220>

<221> misc_feature

<222> (44).. (44)

<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-G
- <220>

<221> misc_feature

<222> (50).. (50)

<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-C
- <220>

<221> misc_feature

<222> (56).. (56)

<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-G
- <220>

<221> misc_feature

<222> (62).. (62)

<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-U
- <220>

<221> misc_feature

<222> (68).. (68)

<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-C
- <220>

<221> misc_feature

<222> (74).. (74)

<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-A
- <220>

<221> misc_feature

<222> (80).. (80)

<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-A
- <220>

<221> misc_feature

<222> (86).. (86)

<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-C

<220>
<221> misc_feature
<222> (92).. (92)
<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-C

<220>
<221> misc_feature
<222> (98).. (98)
<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-G

<220>
<221> misc_feature
<222> (104).. (104)
<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-C

<220>
<221> misc_feature
<222> (110).. (110)
<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-A

<220>
<221> misc_feature
<222> (116).. (116)
<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-G

<220>
<221> misc_feature
<222> (122).. (122)
<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-C

<220>
<221> misc_feature
<222> (128).. (128)
<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-U

<220>
<221> misc_feature
<222> (134).. (134)
<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-U

<220>
<221> misc_feature
<222> (140).. (140)

<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-A

<220>

<221> misc_feature

<222> (146)..(146)

<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-A

<220>

<221> misc_feature

<222> (152)..(152)

<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-U

<220>

<221> misc_feature

<222> (157)..(157)

<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-A

<400> 35

cnaguganug acunggauch gguuancacu anaccagnu caanaacacn cgaaungagu 60

cncuaagnua caunauacn acuanacuu anaaaaunuu gucncccaan auguanccau 120

unguauengc uccnaauaan aagaanguuu cnucacnu 158

<210> 36

<211> 158

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 經修飾之爪蟾 β -球蛋白 3' UTR

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-U

<220>

<221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-A

<220>
<221> misc_feature
<222> (8).. (8)
<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-C

<220>
<221> misc_feature
<222> (9).. (9)
<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-U

<220>
<221> misc_feature
<222> (14).. (14)
<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-A

<220>
<221> misc_feature
<222> (15).. (15)
<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-G

<220>
<221> misc_feature
<222> (20).. (20)
<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-U

<220>
<221> misc_feature
<222> (21).. (21)
<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-G

<220>
<221> misc_feature
<222> (26).. (27)
<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-C

<220>
<221> misc_feature
<222> (32).. (33)
<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-A

<220>
<221> misc_feature
<222> (38).. (39)
<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-C

- <220>

<221> misc_feature

<222> (44).. (44)

<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-G
- <220>

<221> misc_feature

<222> (45).. (45)

<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-A
- <220>

<221> misc_feature

<222> (50).. (51)

<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-C
- <220>

<221> misc_feature

<222> (56).. (57)

<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-G
- <220>

<221> misc_feature

<222> (62).. (62)

<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-U
- <220>

<221> misc_feature

<222> (63).. (63)

<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-C
- <220>

<221> misc_feature

<222> (68).. (68)

<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-C
- <220>

<221> misc_feature

<222> (69).. (69)

<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-U
- <220>

<221> misc_feature

<222> (74).. (75)

<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-A

<220>

<221> misc_feature

<222> (80).. (81)

<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-A

<220>

<221> misc_feature

<222> (86).. (86)

<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-C

<220>

<221> misc_feature

<222> (87).. (87)

<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-A

<220>

<221> misc_feature

<222> (92).. (92)

<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-C

<220>

<221> misc_feature

<222> (93).. (93)

<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-A

<220>

<221> misc_feature

<222> (98).. (98)

<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-G

<220>

<221> misc_feature

<222> (99).. (99)

<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-U

<220>

<221> misc_feature

<222> (104).. (105)

<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-C

<220>

<221> misc_feature

- <222> (110)..(111)
- <223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-A
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (116)..(116)
- <223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-G
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (117)..(117)
- <223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-C
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (122)..(122)
- <223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-C
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (123)..(123)
- <223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-G
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (128)..(128)
- <223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-U
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (129)..(129)
- <223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-G
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (134)..(134)
- <223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-U
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (135)..(135)
- <223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-A
- <220>

<221> misc_feature
<222> (140)..(141)
<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-A

<220>
<221> misc_feature
<222> (146)..(146)
<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-A

<220>
<221> misc_feature
<222> (147)..(147)
<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-G

<220>
<221> misc_feature
<222> (152)..(153)
<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-U

<220>
<221> misc_feature
<222> (157)..(157)
<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-A

<400>	36	
cnnguganng acunngauch nguuanacu annccaggnu caannacacn ngaaunnagu		60
cnnuaagnna caunnuacch ncuuanncuu annaaaunnu gucnccaan nuguanncau		120
unnuaucnnc uccnnauaan nagaannuuu cncacnu		158

<210> 37
<211> 158
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 經修飾之爪蟾β-球蛋白 3' UTR

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)

<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-C

<220>

<221> misc_feature

<222> (2).. (2)

<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-U

<220>

<221> misc_feature

<222> (3).. (3)

<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-A

<220>

<221> misc_feature

<222> (4).. (4)

<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-G

<220>

<221> misc_feature

<222> (5).. (5)

<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-U

<220>

<221> misc_feature

<222> (6).. (6)

<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-G

<220>

<221> misc_feature

<222> (7).. (7)

<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-A

<220>

<221> misc_feature

<222> (8).. (8)

<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-C

<220>

<221> misc_feature

<222> (9).. (9)

<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-U

<220>

<221> misc_feature

- <222>

(10).. (10)
- <223>

n 為非鎖核苷酸單體 UNA-G
- <220>
- <221>

misc_feature
- <222>

(11).. (11)
- <223>

n 為非鎖核苷酸單體 UNA-A
- <220>
- <221>

misc_feature
- <222>

(12).. (12)
- <223>

n 為非鎖核苷酸單體 UNA-C
- <220>
- <221>

misc_feature
- <222>

(13).. (13)
- <223>

n 為非鎖核苷酸單體 UNA-U
- <220>
- <221>

misc_feature
- <222>

(14).. (14)
- <223>

n 為非鎖核苷酸單體 UNA-A
- <220>
- <221>

misc_feature
- <222>

(15).. (16)
- <223>

n 為非鎖核苷酸單體 UNA-G
- <220>
- <221>

misc_feature
- <222>

(17).. (17)
- <223>

n 為非鎖核苷酸單體 UNA-A
- <220>
- <221>

misc_feature
- <222>

(18).. (18)
- <223>

n 為非鎖核苷酸單體 UNA-U
- <220>
- <221>

misc_feature
- <222>

(19).. (19)
- <223>

n 為非鎖核苷酸單體 UNA-C
- <220>

<221> misc_feature
<222> (20).. (20)
<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-U

<220>
<221> misc_feature
<222> (21).. (22)
<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-G

<220>
<221> misc_feature
<222> (23).. (24)
<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-U

<220>
<221> misc_feature
<222> (25).. (25)
<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-A

<220>
<221> misc_feature
<222> (26).. (27)
<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-C

<220>
<221> misc_feature
<222> (28).. (28)
<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-A

<220>
<221> misc_feature
<222> (29).. (29)
<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-C

<220>
<221> misc_feature
<222> (30).. (30)
<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-U

<220>
<221> misc_feature
<222> (31).. (33)
<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-A

<220>
<221> misc_feature
<222> (34).. (35)
<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-C

<220>
<221> misc_feature
<222> (36).. (36)
<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-A

<220>
<221> misc_feature
<222> (37).. (37)
<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-G

<220>
<221> misc_feature
<222> (38).. (39)
<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-C

<220>
<221> misc_feature
<222> (40).. (40)
<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-U

<220>
<221> misc_feature
<222> (41).. (41)
<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-C

<220>
<221> misc_feature
<222> (42).. (43)
<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-A

<220>
<221> misc_feature
<222> (44).. (44)
<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-G

<220>
<221> misc_feature
<222> (45).. (46)
<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-A

<220>
<221> misc_feature
<222> (47).. (47)
<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-C

<220>
<221> misc_feature
<222> (48).. (48)
<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-A

<220>
<221> misc_feature
<222> (49).. (51)
<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-C

<220>
<221> misc_feature
<222> (52).. (52)
<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-G

<220>
<221> misc_feature
<222> (53).. (54)
<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-A

<220>
<221> misc_feature
<222> (55).. (55)
<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-U

<220>
<221> misc_feature
<222> (56).. (57)
<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-G

<220>
<221> misc_feature
<222> (58).. (58)
<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-A

<220>
<221> misc_feature
<222> (59).. (59)

<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-G

<220>

<221> misc_feature

<222> (60).. (60)

<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-U

<220>

<221> misc_feature

<222> (61).. (61)

<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-C

<220>

<221> misc_feature

<222> (62).. (62)

<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-U

<220>

<221> misc_feature

<222> (63).. (63)

<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-C

<220>

<221> misc_feature

<222> (64).. (64)

<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-U

<220>

<221> misc_feature

<222> (65).. (66)

<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-A

<220>

<221> misc_feature

<222> (67).. (67)

<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-G

<220>

<221> misc_feature

<222> (68).. (68)

<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-C

<220>

<221> misc_feature

- <222> (69).. (69)
- <223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-U
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (70).. (70)
- <223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-A
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (71).. (71)
- <223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-C
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (72).. (72)
- <223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-A
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (73).. (73)
- <223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-U
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (74).. (75)
- <223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-A
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (76).. (76)
- <223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-U
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (77).. (77)
- <223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-A
- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (78).. (79)
- <223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-C
- <220>

<221> misc_feature
<222> (80).. (81)
<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-A

<220>
<221> misc_feature
<222> (82).. (82)
<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-C

<220>
<221> misc_feature
<222> (83).. (84)
<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-U

<220>
<221> misc_feature
<222> (85).. (85)
<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-A

<220>
<221> misc_feature
<222> (86).. (86)
<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-C

<220>
<221> misc_feature
<222> (87).. (87)
<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-A

<220>
<221> misc_feature
<222> (88).. (88)
<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-C

<220>
<221> misc_feature
<222> (89).. (90)
<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-U

<220>
<221> misc_feature
<222> (91).. (91)
<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-A

- <220>

<221> misc_feature

<222> (92).. (92)

<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-C
- <220>

<221> misc_feature

<222> (93).. (96)

<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-A
- <220>

<221> misc_feature

<222> (97).. (97)

<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-U
- <220>

<221> misc_feature

<222> (98).. (98)

<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-G
- <220>

<221> misc_feature

<222> (99).. (100)

<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-U
- <220>

<221> misc_feature

<222> (101).. (101)

<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-G
- <220>

<221> misc_feature

<222> (102).. (102)

<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-U
- <220>

<221> misc_feature

<222> (103).. (107)

<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-C
- <220>

<221> misc_feature

<222> (108).. (111)

<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-A

<220>
<221> misc_feature
<222> (112)..(112)
<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-U

<220>
<221> misc_feature
<222> (113)..(113)
<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-G

<220>
<221> misc_feature
<222> (114)..(114)
<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-U

<220>
<221> misc_feature
<222> (115)..(115)
<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-A

<220>
<221> misc_feature
<222> (116)..(116)
<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-G

<220>
<221> misc_feature
<222> (117)..(118)
<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-C

<220>
<221> misc_feature
<222> (119)..(119)
<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-A

<220>
<221> misc_feature
<222> (120)..(121)
<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-U

<220>
<221> misc_feature
<222> (122)..(122)

<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-C

<220>

<221> misc_feature

<222> (123)..(123)

<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-G

<220>

<221> misc_feature

<222> (124)..(124)

<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-U

<220>

<221> misc_feature

<222> (125)..(125)

<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-A

<220>

<221> misc_feature

<222> (126)..(126)

<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-U

<220>

<221> misc_feature

<222> (127)..(127)

<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-C

<220>

<221> misc_feature

<222> (128)..(128)

<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-U

<220>

<221> misc_feature

<222> (129)..(129)

<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-G

<220>

<221> misc_feature

<222> (130)..(130)

<223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-C

<220>

<221> misc_feature

- <222>

(131)..(131)
- <223>

n 為非鎖核苷酸單體 UNA-U
- <220>
- <221>

misc_feature
- <222>

(132)..(133)
- <223>

n 為非鎖核苷酸單體 UNA-C
- <220>
- <221>

misc_feature
- <222>

(134)..(134)
- <223>

n 為非鎖核苷酸單體 UNA-U
- <220>
- <221>

misc_feature
- <222>

(135)..(136)
- <223>

n 為非鎖核苷酸單體 UNA-A
- <220>
- <221>

misc_feature
- <222>

(137)..(137)
- <223>

n 為非鎖核苷酸單體 UNA-U
- <220>
- <221>

misc_feature
- <222>

(138)..(142)
- <223>

n 為非鎖核苷酸單體 UNA-A
- <220>
- <221>

misc_feature
- <222>

(143)..(143)
- <223>

n 為非鎖核苷酸單體 UNA-G
- <220>
- <221>

misc_feature
- <222>

(144)..(146)
- <223>

n 為非鎖核苷酸單體 UNA-A
- <220>
- <221>

misc_feature
- <222>

(147)..(147)
- <223>

n 為非鎖核苷酸單體 UNA-G
- <220>

- <221> misc_feature
- <222> (148)..(149)
- <223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-U

- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (150)..(150)
- <223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-U

- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (151)..(151)
- <223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-C

- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (152)..(153)
- <223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-U

- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (154)..(154)
- <223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-C

- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (155)..(155)
- <223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-A

- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (156)..(156)
- <223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-C

- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (157)..(157)
- <223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-A

- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (158)..(158)
- <223> n 為非鎖核苷酸單體 UNA-U

[illegible]

$\langle 210 \rangle$	38
$\langle 211 \rangle$	100
$\langle 212 \rangle$	RNA
$\langle 213 \rangle$	未知

<220>
<223> 聚(A) 100 尾

<400>	38	
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa		60
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa		100

$\langle 210 \rangle$	39
$\langle 211 \rangle$	110
$\langle 212 \rangle$	RNA
$\langle 213 \rangle$	未知

<223> 聚(A) 110 尾

<400>	39	
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa		60
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa		110

$\langle 210 \rangle$	40
$\langle 211 \rangle$	9
$\langle 212 \rangle$	RNA
$\langle 213 \rangle$	未知

<220>
 <223> 三元終止密碼子

<400> 40

auaagugaa

9

<210> 41

<211> 4599

<212> RNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 經密碼子優化之 AGL 編碼序列

<400> 41

augggccaca gcaagcagau ccggauccug cugcugaacg agauggagaa gcuggagaag60

accuguuucc ggcuggagca gggcuacgag cugcaguucc ggcuggggccc caccucgag120

ggcaaggccg ugaccgugua caccaacuac ccuuccccg gcgagaccuu caaccgggag180

aaguuccgga gccuggacug ggagaacccc accgagcggg aggacgacag cgacaaguac240

ugcaagcuga accucgagca gagcggcagc uuccaguacu acuuccugca gggcaacgag300

aagagcggcg gcggcuacau cgugguggac cccauccugc ggguggggcg cgacaaccac360

gugcugcccc uggacugcgu gaccucgag accuuccugg ccaagugccu gggcccccuc420

gacgaguggg agagccggcu gcggguggcc aaggagagcg gcuacaacau gauccacuuc480

acccccugc agaccucggg ccugagccgg agcugcuaca gccuggccaa ccagcuggag540

cugaaccccg acuucagccg gcccaaccgg aaguacaccu ggaacgacgu gggccagcug600

guggagaagc ugaagaagga guggaacgug aucugcauca ccgacuggu guacaaccac660

accgccgcca acagcaagug gauccaggag caccgccagu gcgccuacaa ccuggugaac720

agccccacc ugaagcccg cugggugcug gaccggggcc uguggcgguu cagcugcgac780

guggccgagg gcaaguacaa ggagaagggc aucccgccc ugaucgagaa cgaccaccac840

augaacagca uccggaagau caucugggag gacaucuucc ccaagcugaa gcugugggag900

uucuuccagg uggacugaa caaggccgug gagcaguucc ggcggcugcu gaccaggag960

aaccggcggg	ugaccaagag	cgacccaac	cagcaccuga	ccaucaucca	ggaccccag	1020
uaccggcggg	ucggcugcac	cguggacaug	aacaucgcc	ugaccacuu	caucacccac	1080
gacaagggcc	ccgccgccau	cgaggagugc	ugcaacuggu	uccacaagcg	gauggaggag	1140
cugaacagcg	agaagcaccg	gcugaucaac	uaccaccagg	agcaggccgu	gaacugccug	1200
cugggcaacg	uguucuacga	gcggcuggcc	ggccacggcc	ccaagcuggg	ccccgugacc	1260
cggaagcacc	cccuggugac	ccgguacuuc	accuucccu	ucgaggagau	cgacuucagc	1320
auggaggaga	gcaugaucca	ccugcccaac	aaggccugcu	uccugauggc	ccacaacggc	1380
ugggugaugg	gcgacgaccc	ccugcggaac	uucgccgagc	ccggcagcga	gguguaccug	1440
cggcgggagc	ugaucugcug	gggcgacagc	gugaagcugc	gguacggcaa	caagcccag	1500
gacugcccu	accugugggc	ccacaugaag	aaguacaccg	agaucaccgc	caccuacuuc	1560
cagggcgugc	ggcuggacaa	cugccacagc	acccccugc	acguggccga	guacaugcug	1620
gacgccccc	ggaaccugca	gccaaccug	uacguggugg	ccgagcuguu	caccggcagc	1680
gaggaccugg	acaacguguu	cgugacccgg	cugggcauca	gcagccugau	ccgggaggcc	1740
augagcgccu	acaacagcca	cgaggagggc	cggcuggugu	accgguacgg	cggcgagccc	1800
gugggcagcu	ucgugcagcc	cugccugcgg	ccccugaugc	ccgccaucgc	ccacgccug	1860
uucauggaca	ucacccacga	caacgagugc	cccaucgugc	accggagcgc	cuacgacgcc	1920
cugcccagca	ccaccaucgu	gagcauggcc	ugcugcgcca	gcggcagcac	ccggggcuac	1980
gacgagcugg	ugccccacca	gaucagcgug	gugagcgagg	agcgguucua	caccaagugg	2040
aaccccagg	cccugcccag	caacaccggc	gaggugaacu	uccagagcgg	caucaucgcc	2100
gcccggugcg	ccaucagcaa	gcugcaccag	gagcugggcg	ccaagggcuu	cauccaggug	2160
uacguggacc	agguggacga	ggacaucgug	gccgugaccc	ggcacagccc	cagcauccac	2220
cagagcgugg	uggccgugag	ccggaccgcc	uuccggaacc	ccaagaccag	cuucuacagc	2280

aaggaggugc	cccagaugug	cauccccggc	aagaucgagg	agguggugcu	ggaggccccg	2340
accaucgagc	ggaacaccaa	gcccuaaccg	aaggacgaga	acagcaucaa	cggcaccccc	2400
gacauaccg	uggagaucg	ggagcacauc	cagcugaacg	agagcaagau	cgugaagcag	2460
gccggcgugg	ccaccaagg	ccccaacgag	uacauccagg	agaucgagu	cgagaaccug	2520
agccccggca	gcgugauc	cuuccgggug	agccuggacc	cccacgccc	gguggccgug	2580
ggcauccugc	ggaaccaccu	gaccaguuc	agccccacu	ucaagagcgg	cagccuggcc	2640
guggacaacg	cgacccc	ccugaagauc	ccuucgcca	gccuggccag	ccggcugacc	2700
cuggccgagc	ugaaccagau	ccuguaccgg	ugcgagagcg	aggagaagga	ggacggcggc	2760
ggcugcuacg	acauc	cuggagcgcc	cugaaguacg	ccggccugca	gggcccugaug	2820
agcgugcugg	ccgagaucg	gcccagaac	gaccugggcc	acccuucug	caacaaccug	2880
cggagcggcg	acuggaugau	cgacuacgug	agcaaccggc	ugaucagccg	gagcggcacc	2940
aucgccgagg	ugggcaagug	gcugcaggcc	auguucuuc	accugaagca	gauc	3000
uaccugaucc	ccugcuacuu	cgacgccauc	cugaucggcg	ccuacaccac	ccugcuggac	3060
accgccugga	agcagaugag	cagcuucgug	cagaacggca	gcaccuucgu	gaagcaccug	3120
agccugggca	gcgugcagcu	gugcggcgug	ggcaaguucc	ccagccugcc	cauccugagc	3180
ccgcccuga	uggacgugcc	cuaccggcug	aacgagauc	ccaaggagaa	ggagcagugc	3240
ugcgugagcc	uggccgccc	ccugccccac	uucagcagcg	gcaucuuccg	gugcuggggc	3300
cgggacaccu	ucaucgccc	gcggggcauc	cugcugauc	ccggccggua	cguggaggcc	3360
cggaacauca	uccuggccuu	cgccggcacc	cugcggcacg	gccugauc	caaccugcug	3420
ggcgagggca	ucuacgccc	guacaacugc	cgggacgccg	ugugguggug	gcugcagugc	3480
auccaggacu	acugcaagau	ggugcccaac	ggccuggaca	uccugaagug	ccccugagc	3540
cggauguacc	ccaccgacga	cagcgc	cugcccgccg	gcaccugga	ccagccccug	3600

uucgagguga uccaggaggc caugcagaag cacaugcagg gcauccaguu ccgggagcgg	3660
aacgccggcc cccagaucga ccggaacaug aaggacgagg gcuucaacau caccgccggc	3720
guggacgagg agaccggcuu cguguacggc ggcaaccggu ucaacugcgg caccuggaug	3780
gacaagaugg gcgagagcga ccggggcccg aaccggggca uccccgccac cccccgggac	3840
ggcagcgccg uggagaucgu gggccugagc aagagcgccg ugcgguggcu gcuggagcug	3900
agcaagaaga acaucuuccc cuaccacgag gugaccguga agcggcacgg caaggccauc	3960
aaggugagcu acgacgagug gaaccggaag auccaggaca acuucgagaa gcuguuccac	4020
gugagcgagg accccagcga ccugaacgag aagcacccca accuggugca caagcggggc	4080
aucuacaagg acagcuacgg cgccagcagc ccugguugcg acuaccagcu gcggcccaac	4140
uucaccaucg ccaugguggu gggccccgag cuguucacca ccgagaaggc cuggaaggcc	4200
cuggagaucg ccgagaagaa gcugcugggc cccuggggca ugaagaccu ggaccccgac	4260
gacauggugu acugcggcgu cuacgacac gcccuggaca acgacaacua caaccuggcc	4320
aagggcuuca acuaccacca gggccccgag uggcuguggc ccaucggcua cuuccugcgg	4380
gccaagcugu acuucagccg gcugaugggc cccgagacca ccgccaagac caucgugcug	4440
gugaagaacg ugcugagccg gcacuacgug caccuggagc ggagccccug gaagggccug	4500
cccgagcuga ccaacgagaa cgcccaguac ugcccuuca gcugcgagac ccaggccug	4560
agcaucgcca ccauccugga gaccuguac gaccuguag	4599

- <210> 42
- <211> 4599
- <212> RNA
- <213> 人工序列
- <220>
- <223> 經密碼子優化之 AGL 編碼序列

<400> 42	
augggccaaua gcaagcagau ccggauccuc cugcucaaug agauggaaaa gcucgagaaa	60
accucucuua ggcuggagca aggcuaacgaa cuccaguuuu ggcucgggcc cacucuccag	120
ggcaaggccg ugaccgucua caccaacuau ccuucccug gcgagaccuu caacagggag	180
aaguuuuggu ccucugacug ggagaacccc accgagaggg aggacgacuc cgacaaguau	240
ugcaagcuga accuccaaca auccgggucc uuccaguacu acuuucugca aggcaacgaa	300
aagagcgggg gcggguauau uguggucgau cccauccucc gggugggggc ugacaaccac	360
guccucuccc uggauugcgu gacucugcag accuuccucg cuaaaugccu gggcccuuuc	420
gacgaguggg agagcaggcu gcggguggcc aaggaguccg gguauauau gauccacuuc	480
acccccugc agacucuggg ccucucccg uccuguuaua gccuggccaa ccagcucgag	540
cucaaccug auuucuccag gccuaacagg aaauacaccu ggaacgacgu gggccagcuc	600
gucgagaagc ucaagaaaga guggaacgug aucugcauca cugacuggu cuauaaccac	660
acugcugcua acagcaagug gauucaggag caccgccagu gcgccuacaa ccuggucaac	720
ucccccauc ucaagccugc cuggguccuc gauagggccc uguggcgguu uagcugcgac	780
guggccgagg gcaaguauaa ggagaaaggc auuccugcuc ugaucgagaa cgaccaucac	840
augaacagca uucggaagau uaucugggaa gacaucucc ccaaacugaa gcucugggag	900
uucuucaag ucgacgucaa uaaggcugug gaacaaauca ggaggcugcu gacccaagag	960
aaccggcggg ucacaaauc cgacccaau caacaucuga cuaucaucca agaccugag	1020
uauaggcggu ucgggugcac ugucgacaug aaauucgcc ucacuacuuu uauuccccac	1080
gauaaaggcc ccgccccau cgaggagugu ugcaacuggu uccacaagag gauggaagag	1140
cucaacuccg aaaaacaccg gcucaucaau uaccaccagg agcaggccgu gaacugucug	1200
cugggcaacg ucuucacga gcggcucgu gggcacgggc ccaagcucgg ccugucacu	1260
aggaaacacc cucucgugac ccgguacuuc acuuuuccu ucgaggaaa ugauuuagc	1320

auggaggagu ccaugaucca ccuccccaac aaggcuugcu uccucauggc ccuaaacggc	1380
ugggucaugg gcgacgaccc ucugcggaau uucgcugagc ccggguccga gguguaucuc	1440
cggagggagc ugaucuguug gggcgauagc gugaagcucc gguacggcaa caagcccga	1500
gauugcccuu accucugggc ccuaugaag aaguauacug agauuacugc cacuuacuuu	1560
cagggcgucc ggcuggacaa uugucauucc accccucugc augucgcuga auauaugcug	1620
gacgcugcuc ggaaccugca acccaaccuc uacgucgucg cugagcucuu uaccggcagc	1680
gaggaccucg auaacgucuu cgugacuagg cucgggauca gcagccucau uagggaagcc	1740
augagcgccu acaacagcca cgaggaaggg aggcucgugu aucgguacgg cggcgagccu	1800
gugggcagcu ucgugcagcc cugccugcgg ccucucaugc ccgcuaucgc ccacgcccuc	1860
uucauggaca ucacucacga caacgaaugc ccuaucgucc acagguccgc uuacgacgcu	1920
cugcccagca cuaccaucgu guccauggcc ugcugcgua gcggcagcac caggggguac	1980
gacgagcucg ucccucacca gaucuccguc guguccgagg agcgguucua uacuaaaugg	2040
aaccugagg ccugccuuc caauaccggg gaggugaacu uucaaagcgg gaucaucgcc	2100
gcccggugcg cuauuagcaa gcugcaccag gaacugggcg ccaaaggguu cauccagguc	2160
uacgucgacc aaguggacga ggauauugc gccucacca ggcauucccc uagcauucac	2220
caguccgugg ucgcugucuc caggacugcu uuucggaacc caaaacuuc cuucuauagc	2280
aaagaggucc cuaaaugug uauuccuggg aagaucgagg aggucgugcu ggaggcuagg	2340
acuaucgaaa ggaauacuaa gccuuaccgg aaagacgaaa acuccauuaa cggcaccccc	2400
gacauuaccg ucgagaucag ggagcacauc cagcugaacg agagcaagau cgugaagcaa	2460
gcuggcgugg ccaccaaggg cccaacgag uacauccaag agauugaguu cgagaauaug	2520
ucccccggca gcgugaucuu uuuuagggug agccuggacc cccacgcca agucgcugug	2580
ggcauccugc ggaaccaccu caccuauuu agcccucauu ucaaguccgg gagccucgcu	2640

guggauaacg ccgacccuau ucucaagauc ccuuucgcuu cccuggccag caggcucacu	2700
cuggcugaac ucaaccagau ucuguaucgg ugcgaguccg aggagaaaaga ggacgggggc	2760
ggcuguuacg auauucccaa uugguccgcc cugaaguacg ccgggcugca agggcucaug	2820
uccguccugg ccgagauuag gcccaaaaac gaucugggcc acccuuucug caacaaccug	2880
agguccggcg acuggaugau cgauuacguc agcaaucggc ugaucucccg guccggcacu	2940
aucgcugagg uggggaagug gcugcaggcu auguuuuuuu aucucaaaca gauuccccgg	3000
uaucugauuc ccugcuauuu cgacgcuaau cucaucgggg ccuacaccac ucugcucgac	3060
accgccugga aacagauguc cagcuucgug cagaacgggu ccaccuucgu caagcaucug	3120
ucccugggggu ccgugcaacu cugcggcguc ggcaaguuuu cuagccuccc cauccugucc	3180
ccugcccuca uggacguccc uuaccggcuc aacgaaaaua ccaaggagaa agaacaaugc	3240
ugcguguccc ucgcugccgg gcucccucac uucuccuccg ggaucuuucg guguuggggc	3300
cgggacacuu ucaucgccc uagggggauu cuccucauca cuggccggua cgucgaggcc	3360
cggaacauca uccucgccuu cgcugggacc cuccggcacg ggcucauccc uaaccuccuc	3420
ggggagggca ucuacgccag guauaacugc cgggacgcug ucugguggug gcuccagugc	3480
auucaggacu auugcaagau ggugcccaac gggcucgaua uccucaaauug ucccugagc	3540
aggauguacc cuaccgacga cuccgcuccu cugccugcug ggaccucuga ccagccccug	3600
uucgagguca uucaggaggc caugcaaaag cauauccagg ggaauucagu ucggggagcgg	3660
aacgcugggc cccagauuga ccggaauaug aaagaugagg gguucaacau uacugccggc	3720
guggacgagg agaccggcuu cguguacggc ggcaaccggu uuaacugcgg gaccuggaug	3780
gacaagaugg gcgagagcga uagggcuagg aaauagggca uucccgccac ccccagggac	3840
ggcuccgcug ucgagaucgu cgggcucagc aaguccgcug ugcgguggcu gcucgagcuc	3900
agcaagaaga acaucuucc uuaccacgag gucaccguca agaggcacgg caaagcuauu	3960

aaagucuccu acgacgaaug gaauaggaag auucaagaua auuucgagaa acucuuccac	4020
gugagcgagg auccuuccga ccucaacgag aaacacccca accucgugca uaagcggggg	4080
auuuauaagg acagcuacgg cgcuccagc ccuuggugcg auuaccagcu ccggccuaac	4140
uucaccauug ccaugguggu cgccccugaa cucuucacua ccgagaaggc cuggaaggcu	4200
cuggaaaucg ccgagaagaa gcugcugggg ccccugggga ugaagacucu cgaccccgac	4260
gacauggugu auugcggcgu cuacgauaac gccucgaua acgauaaaua uaaccuggcg	4320
aagggguua acuaaccau agggccugaa uggcucuggc cuaucggcu cuuccugcgg	4380
gccaaagcucu acuucagcag gcugaugggg ccgaaacua cugccaaaac uauugugcug	4440
gugaagaacg ugcugagccg gcacuacgug caccuggaaa ggagcccuug gaagggccug	4500
cccgagcuca ccaacgaaaa cgcccaguau ugccuuuua gcugcgagac ccaagccugg	4560
uccaucgcua cuauccugga aaccucguac gaccucuag	4599

- <210> 43
- <211> 4599
- <212> RNA
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> 經密碼子優化之 AGL 編碼序列

<400> 43	
auggggcaca gcaaacaau caggauccuc cuccucaacg aaauggaaaa acucgaaaaa	60
accucuuca ggcucgaaca agguacgaa cuccaauca ggcucgggcc gacgcuccaa	120
gggaaagcgg ugacggugua cacgaacuac ccguucccgg gggaaacguu caacagggaa	180
aaauucagga gccucgacug ggaaaacccg acggaaaggg aagacgacag cgacaaauac	240
ugcaaacuca accuccaaca aagcgggagc uucaauacu acuuccucca agggaacgaa	300
aaaagcgggg gggguuacau cgugguggac ccgauccua gggugggggc ggacaaccac	360

gugcucccg	ucgacugcg	gacgcuccaa	acguuccucg	cgaaaugccu	cgggccguuc	420
gacgaauggg	aaagcaggcu	caggguggcg	aaagaaagcg	gguacaacau	gauccacuuc	480
acgccgcucc	aaacgcucgg	gcucagcagg	agcugcuaca	gccucgcgaa	ccaacucgaa	540
cucaacccgg	acuucagcag	gccgaacagg	aaauacacgu	ggaacgacgu	ggggcaacuc	600
guggaaaaac	ucaaaaaaga	auggaacgug	aucugcauca	cggacguggu	guacaaccac	660
acggcggcga	acagcaaaug	gauccaagaa	cacccggaa	gcgcguacaa	ccucgugaac	720
agcccgccac	ucaaacccgg	gugggugcuc	gacagggcg	ucuggagguu	cagcugcgac	780
guggcgggaag	ggaaauacaa	agaaaaaggg	aucccgcg	ucaucgaaaa	cgaccaccac	840
augaacagca	ucaggaaaau	caucugggaa	gacaucucc	cgaaacucua	acucugggaa	900
uucuuccaag	uggacugaa	caaagcggug	gaacaaauca	ggaggcuccu	cacgcaagaa	960
aacaggaggg	ugacgaaaag	cgacccgaac	caacaccuca	cgaucaucca	agaccggaa	1020
uacaggaggu	ucgggugcac	gguggacaug	aacaucgcg	ucacgacguu	cauccgcac	1080
gacaaagggc	cggcggcgau	cgaagaaugc	ugcaacuggu	uccacaaaag	gauggaagaa	1140
cucaacagcg	aaaaacacag	gcucaucaac	uaccaccaag	aacaagcgg	gaacugccuc	1200
cucgggaacg	uguucuacga	aaggcucgcg	gggcacgggc	cgaaacucgg	gccggugacg	1260
aggaaacacc	cgcucugac	gagguacuuc	acgucccgu	ucgaagaaau	cgacuucagc	1320
auggaagaaa	gcaugaucca	ccuccgaac	aaagcugcu	uccucauggc	gcacaacggg	1380
ugggugaugg	gggacgaccc	gcucaggaac	uucgcggaac	cggggagcga	aguguaccuc	1440
aggagggaac	ucaucugcug	gggggacagc	gugaaacuca	gguacgggaa	caaaccggaa	1500
gacugcccgu	accucugggc	gcacaugaaa	aaauacacgg	aaaucacggc	gacguacuuc	1560
caagggguga	ggcucgacaa	cugccacagc	acgccgcucc	acguggcgga	auacaugcuc	1620
gacgcggcga	ggaaccucca	accgaaccuc	uacguggugg	cggaacucuu	cacggggagc	1680

gaagaccucg acaacguguu cgugacgagg cucgggauca gcagccuau cagggaagcg	1740
augagcgcgu acaacagcca cgaagaaggg aggcucgugu acagguacgg gggggaaccg	1800
guggggagcu ucgugcaacc gugccucagg ccgcucaugc cggcgaucgc gcacgcgcug	1860
uucauggaca ucacgcacga caacgaaugc ccgaucgugc acaggagcgc guacgacgcg	1920
cucccgagca cgacgaucgu gagcauggcg ugcugcgcgga gggggagcac gaggggguac	1980
gacgaacucg ugccgcacca aaucagcgug gugagcgaag aaagguucua cacgaaugg	2040
aacccggaag cgcucccgag caacacgggg gaagugaacu uccaaagcgg gaucaucgcg	2100
gcgaggugcg cgaucagcaa acuccaccaa gaacucgggg cgaaaaggguu cauccaagug	2160
uacguggacc aaguggacga agacaucgug gcggugacga ggcacagccc gagcauccac	2220
caaagcgugg uggcggugag caggacggcg uucaggaacc cgaaaacgag cuucuacagc	2280
aaagaagugc cgcaaaugug caucccgggg aaaaucgaag aaguggugcu cgaagcgagg	2340
acgaucgaaa ggaacacgaa accguacagg aaagacgaaa acagcaucaa cgggacgccg	2400
gacauacgg uggaauacag ggaacacauc caacucaacg aaagcaaaau cgugaaaca	2460
gcgggggugg cgacgaaagg gccgaacgaa uacauccaag aaaucgaau cgaaaaccuc	2520
agcccgggga gcgugaucan cuucagggug agccucgacc cgcacgcgca aguggcggug	2580
gggauccuca ggaaccaccu cacgcaauuc agcccgcacu ucaaaagcgg gagccucgcg	2640
guggacaacg cggacccgau ccucaaaauc ccguucgcga gccucgcgag caggcucacg	2700
cucgcggaac ucaaccaaau ccucuacagg ugcgaaagcg aagaaaaaga agacgggggg	2760
gggugcuacg acaucccgaa cuggagcgcg cucaauacg cggggcucca agggcucaug	2820
agcgugcucg cggaaucag gccgaaaaac gaccucgggc acccgguucg caacaaccuc	2880
aggagcgggg acuggaugau cgacuacgug agcaacaggc ucaucagcag gagcgggacg	2940
aucgcggaag uggggaaaug gcuccaagcg auguucuucu accucaaaaca aaucggagg	3000

uaccucaucc cgugcuacuu cgacgcgauc cucaucgggg cguacacgac gcuccucgac	3060
acggcgugga aacaaaugag cagcuucgug caaaacggga gcacguucgu gaaacaccuc	3120
agccucggga gcgugcaacu cugcggggug gggaaaaucc cgagccuccc gauccucagc	3180
ccggcgcuca uggacgugcc guacaggcuc aacgaaauca cgaaagaaaa agaacaaugc	3240
ugcgugagcc ucgcggcggg gcucccgac uucagcagcg ggaucuucag gugcuggggg	3300
agggacacgu ucaucgcgcu cagggggaucc cuccucauca cggggaggua cguggaagcg	3360
aggaacauca uccucgcguu cgcggggacg cucaggcacg ggcucauccc gaaccuccuc	3420
ggggaaggga ucuacgcgag guacaacugc agggacgcgg ugugguggug gcuccaaugc	3480
auccaagacu acugcaaaaau ggugccgaac gggcucgaca uccucaaauug cccggugagc	3540
aggauguacc cgacggacga cagcgcgcgg cucccgcggg ggacgcucga ccaaccgcug	3600
uucgaaguga uccaagaagc gaugcaaaaa ccaugcaag ggauccaaau cagggaagg	3660
aacgcggggc cgaaaucga caggaacaug aaagacgaag gguucaacau cacggcgggg	3720
guggacgaag aaacgggguu cguguacggg gggaacaggu ucaacugcgg gacguggaug	3780
gacaaaaugg gggaaagcga cagggcgagg aacaggggga ucccggcgac gccgagggac	3840
gggagcgcgg uggaauucgu ggggcucagc aaaagcgcgg ugagguggcu ccucgaacuc	3900
agcaaaaaaa acaucuuccc guaccacgaa gugacgguga aaaggcacgg gaaagcgauc	3960
aaagugagcu acgacgaauug gaacaggaaa auccaagaca acuucgaaaa acucuuccac	4020
gugagcgaag acccgagcga ccucaacgaa aaacacccga accucgugca caaaaggggg	4080
aucuacaaag acagcuacgg ggcgagcagc ccguggugcg acuaccaacu caggccgaac	4140
uucacgaucg cgaugguggu ggcgccggaa cucuucacga cggaaaaagc guggaaagcg	4200
cucgaaaucg cggaaaaaaa acuccucggg ccgcucggga ugaaaacgcu cgacccggac	4260
gacauggugu acugcgggau cuacgacaac gcgcucgaca acgacaacua caaccucgcg	4320

aaaggguuca acuaccacca agggccggaa uggcucuggc cgaucgggua cuuccucagg	4380
gcgaaacucu acuucagcag gcucaugggg ccggaacga cggcgaaaac gaucgugcuc	4440
gugaaaaacg ugcucagcag gcacuacgug caccucgaaa ggagcccug gaaagggcuc	4500
ccggaacuca cgaacgaaaa cgcgcaauac ugcccguuca gcugcgaaac gcaagcgugg	4560
agcaucgcga cgauccucga aacgcucuac gaccucuga	4599

- <210> 44
- <211> 4599
- <212> RNA
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> 經密碼子優化之 AGL 編碼序列

<400> 44	
augggccaca gcaagcagau caggauccuc cuccucaacg aaauggaaaa gcucgaaaag	60
acacucuuca ggcucgaaca gggcuacgaa cuccaguuca ggcucggccc aacacuccag	120
ggcaaggccg ugacagugua cacaaacuac ccauucccag gcgaaacauu caacagggaa	180
aaguucagga gccucgacug ggaaaaccca acagaaaggg aagacgacag cgacaaguac	240
ugcaagcuca accuccagca gagcggcagc uuccaguacu acuuccucca gggcaacgaa	300
aagagcggcg gcggcuacau cgugguggac ccaauccuca gggugggcgc cgacaaccac	360
gugcucccac ucgacugcgu gacacuccag acauuccucg ccaagugccu cggcccauuc	420
gacgaauggg aaagcaggcu caggguggcc aaggaaagcg gcuacaacau gauccacuuc	480
acaccacucc agacacucgg ccucagcagg agcugcuaca gccucgcaa ccagcucgaa	540
cucaaccag acuucagcag gccaaacagg aaguacacau ggaacgacgu gggccagcuc	600
guggaaaagc ucaagaagga auggaacgug aucugcauca cagacuggu guacaaccac	660
acagccgcc aacagcaagug gaucaggaa caccagaau gcgccuacaa ccucgugaac	720

agcccacacc ucaagccagc cugggugcuc gacagggccc ucuggagguu cagcugcgac	780
guggccgaag gcaaguacaa ggaaaagggc aucccagccc ucaucgaaaa cgaccaccac	840
augaacagca ucaggaagau caucugggaa gacaucuucc caaagcucaa gcucugggaa	900
uucuuccagg uggacgugaa caaggccgug gaacaguuca ggaggcuccu cacacaggaa	960
aacaggaggg ugacaaagag cgacccaaac cagcaccuca caaucaucca ggaccagaa	1020
uacaggaggu ucggcugcac aguggacaug aacaucgccc ucacaacauu caucccacac	1080
gacaagggcc cagccgccau cgaagaauc ugcaacuggu uccacaagag gauggaagaa	1140
cucaacagcg aaaagcacag gcucaucaac uaccaccagg aacaggccgu gaacugccuc	1200
cucggcaacg uguucuacga aaggcucgcc ggccacggcc caaagcucgg ccagugaca	1260
aggaagcacc cacucugac aagguacuuc acauuccau ucgaagaaau cgacuucagc	1320
auggaagaaa gcaugaucca ccuccaaaac aaggccugcu uccucauggc ccacaacggc	1380
ugggugaugg gcgacgaccc acucaggaac uucgccgaac caggcagcga aguguaccuc	1440
aggagggaac ucaucugcug gggcgacagc gugaagcuca gguacggcaa caagccagaa	1500
gacugcccay accucugggc ccacaugaag aaguacacag aaauacagc cacauacuuc	1560
cagggcguga ggcucgacaa cugccacagc acaccacucc acguggccga auacaugcuc	1620
gacgccgcca ggaaccucca gccaaaccuc uacguggugg ccgaacucuu cacaggcagc	1680
gaagaccucg acaacguguu cgugacaagg cucggcauca gcagccucau cagggaagcc	1740
augagcgccu acaacagcca cgaagaaggc aggcucgugu acagguacgg cggcgaacca	1800
gugggcagcu ucgugcagcc augccucagg ccacucaugc cagccaucgc ccacgccuc	1860
uucauggaca ucacacacga caacgaaugc ccaaucgugc acaggagcgc cuacgacgcc	1920
cuccaagca caacaucgu gagcauggcc ugcugcgcca gcggcagcac aaggggcuac	1980
gacgaacucg ugccacacca gaucagcgug gugagcgaag aaagguucua cacaagugg	2040

aaccagaag ccuuccaag caacacaggc gaagugaacu uccagagcgg caucaucgcc	2100
gccaggugcg ccaucagcaa gcuccaccag gaacucggcg ccaagggcuu cauccaggug	2160
uacguggacc agguggacga agacaucgug gccgugacaa ggcacagccc aagcauccac	2220
cagagcgugg uggccgugag caggacagcc uucaggaacc caaagacaag cuucuacagc	2280
aaggaagugc cacagaugug caucccaggc aagaucgaag aaguggugcu cgaagccagg	2340
acaaucgaaa ggaacacaaa gccauacagg aaggacgaaa acagcaucaa cggcacacca	2400
gacaucacag uggaaucag ggaacacauc cagcucaacg aaagcaagau cgugaagcag	2460
gccggcgugg ccacaaaggg cccaaacgaa ucauccaggc aaaucgaauu cgaaaaccuc	2520
agcccaggca gcgugaucau cuucagggug agccucgacc cacacgcca gguggccgug	2580
ggcauccuca ggaaccaccu cacacaguuc agcccacacu ucaagagcgg cagccucgcc	2640
guggacaacg ccgacceau ccucaagauc ccauucgcca gccucgccag caggcucaca	2700
cucgccgaac ucaaccagau ccucuacagg ugcgaaagcg aagaaaagga agacggcggc	2760
ggcugcuacg acaucccaaa cuggagcgcc cucaaguacg ccggccucca gggccuau	2820
agcgugcucg ccgaaucag gccaaagaac gaccucggcc acccauucug caacaaccuc	2880
aggagcggcg acuggaugau cgacuacgug agcaacaggc ucaucagcag gagcggcaca	2940
aucgccgaag ugggcaagug gcuccaggcc auguucuucu accucaagca gaucccaagg	3000
uaccucaucc caugcuacuu cgacgccauc cucaucggcg ccuacacaac acuccucgac	3060
acagccugga agcagaugag cagcuucgug cagaacggca gcacauucgu gaagcaccuc	3120
agccucggca gcgugcagcu cugcggcgug ggcaaguucc caagccuccc aauccucagc	3180
ccagcccuca uggacgugcc auacaggcuc aacgaaauca caaaggaaaa ggaacagugc	3240
ugcgugagcc ucgccgccgg ccucccacac uucagcagcg gcaucuucag gugcuggggc	3300
agggacacau ucaucgcccu caggggcauc cuccucauca caggcaggua cguggaagcc	3360

aggaacauca uccucgccuu cgccggcaca cucaggcacg gccucauccc aaaccuccuc	3420
ggcgaaggca ucuacgccag guacaacugc agggacgccg ugugguggug gcuccagugc	3480
auccaggacu acugcaagau ggugccaaac ggccucgaca uccucaagug cccagugagc	3540
aggauguacc caacagacga cagcgcccca cuccagccg gcacacucga ccagccacuc	3600
uucgaaguga uccaggaagc caugcagaag cacaugcagg gcauccaguu cagggaaagg	3660
aacgccggcc cacagaucga caggaacaug aaggacgaag gcuucaacau cacagccggc	3720
guggacgaag aaacaggcuu cguguacggc ggcaacaggu ucaacugcgg cacauggaug	3780
gacaagaugg gcgaaagcga cagggccagg aacaggggca ucccagccac accaagggac	3840
ggcagcgccg uggaaaucgu gggccucagc aagagcgccg ugagguggcu ccucgaacuc	3900
agcaagaaga acaucuuccc auaccacgaa gugacaguga agaggcacgg caaggccauc	3960
aaggugagcu acgacgaug gaacaggaag auccaggaca acuucgaaaa gcuguuccac	4020
gugagcgaag acccaagcga ccucaacgaa aagcacccaa accucgugca caagaggggc	4080
aucuacaagg acagcuacgg cgccagcagc ccauggugcg acuaccagcu caggccaaac	4140
uucacaaucg ccaugguggu gggcccagaa cucuucacaa cagaaaaggc cuggaaggcc	4200
cucgaaaucg ccgaaaagaa gcuccucggc ccacucggca ugaagacacu cgaccagac	4260
gacauggugu acugcggcgu cuacgacaac gccucgaca acgacaacua caaccucgcc	4320
aaggguuca acuaccacca gggcccagaa uggcucuggc caaucggcua cuuccucagg	4380
gccaagcucu acuucagcag gcucaugggc ccagaaacaa cagccaagac aaucgugcuc	4440
gugaagaacg ugcucagcag gcacuacgug caccucgaaa ggagcccaug gaagggccuc	4500
ccagaacuca caaacgaaaa cgcccaguac ugcccauuca gcugcgaaac acaggccugg	4560
agcaucgcca caauccucga aacacucuc gaccucuga	4599

<210> 45
<211> 4599
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 經密碼子優化之 AGL 編碼序列

<400> 45	
augggccaca gcaagcagau ccggaucuug cugcugaacg agauggagaa gcuggagaaag	60
accucuguuca ggcuggagca gggcuacgag cugcaguucc gguuggggccc caccuugcag	120
ggcaaggccg ugaccgugua caccaacuac cccuuccccg gcgagacguu caacagggag	180
aaguuccggu ccuggcagug ggagaacccc accgagaggg aggacgacuc cgacaaguac	240
ugcaagcuga accugcagca guccggcuucc uuccaguacu acuuccugca gggcaacgag	300
aagaguggcg gcggcuacau cgugguggac cccaucuugc ggguggggcg cgacaaccac	360
gugcugcccu uggacugcgu gaccucgag accuucuugg ccaagugcuu gggcccuuc	420
gacgaguggg agagcaggcu gaggguggcc aaggaguccg gcuacaacau gauccacuuc	480
accccuugc agaccuggg ccuguccagg uccugcuacu ccugggcaa ccaguuggag	540
uugaaccccg acuucuccag gccaacagg aaguacaccu ggaacgacgu gggccagcug	600
guggagaagu ugaagaagga guggaacgug aucugcauca ccgacuggu guacaaccac	660
accgcccca acagcaagug gauccaggag caccocgagu gcgccuacaa ccuggugaac	720
ucccccacu ugaagcccg cuggguugug gacagggccc uguggcgguu cuccugcgac	780
guggccgagg gcaaguacaa ggagaagggc aucccgccu ugaucgagaa cgaccaccac	840
augaacucca uccggaagau caucugggag gacaucuucc ccaagcugaa gcugugggag	900
uucuuccagg uggacugaa caaggccgug gagcaguuca ggaggcugcu gaccaggag	960
aacaggcggg ugaccaaguc cgacccaac cagcaccuga ccaucaucca ggaccccgag	1020
uacaggcggu ucggcugcac cguggacaug aacaucgcc ugaccaccuu caucuccac	1080

gacaagggcc cgcgcgccau cgaggagugc ugcaacuggu uccacaagag gauggaggag	1140
uugaacuccg agaagcaccg gcugaucaac uaccaccagg agcaggccgu gaacugccug	1200
uugggcaacg uguucuacga gcggcuggcc ggccacggcc ccaagcuggg ccccugacc	1260
aggaagcacc ccuuggugac cagguacuuc accuucccu ucgaggagau cgacuucucc	1320
auggaggagu ccaugaucca ccugcccaac aaggccugcu uccugauggc ccacaacggc	1380
ugggugaugg gcgacgacct ccugcggaac uucgccgagc ccggcuccga gguguaccug	1440
aggagggagc ugaucugcug gggcgacagc gugaaguugc gguacggcaa caagcccgag	1500
gacugcccu accugugggc ccacaugaag aaguacaccg agaucaccgc caccuacuuc	1560
caggcgugc ggcuggacaa cugccacucc acccccugc acguggccga guacauug	1620
gacgcccca ggaacuugca gccaacuug uacguggugg ccgagcuguu caccggcagc	1680
gaggaccugg acaacguguu cgugaccagg cugggcauca gcuccuugau cagggaggcc	1740
augagcgccu acaacagcca cgaggagggc agguuggugu accgguacgg cggcgagccc	1800
gugggcuccu ucgugcagcc cugcuugagg cccuugaugc ccgccaucgc ccacgccug	1860
uucaggaca ucacccacga caacgagugc cccaucugc acagguccgc cuacgagcc	1920
cugcccagca ccaccaucgu guccauggcc ugucgcgcca gcggcagcac caggggcuac	1980
gacgaguugg ugccccacca gaucuccgug guguccgagg agcgguucua caccaagugg	2040
aaccccgagg ccuugcccuc caacaccggc gaggugaacu uccagagcgg caucaucgc	2100
gccaggugcg ccaucagcaa gcugcaccag gacugggcg ccaaggguu cauccaggug	2160
uacguggacc agguggacga ggacaucgug gccgugacca ggcacucucc cagcauccac	2220
caguccgugg ugcccguguc caggaccgcc uucaggaacc ccaagaccuc cuucuacagc	2280
aaggaggugc cccagaugug caucuccggc aagaucgagg agguggugcu ggaggccagg	2340
accaucgaga ggaacaccaa gcccuacagg aaggacgaga acuccaucaa cggcaccucc	2400

gacauccaccg	uggagauca	ggagcacauc	cagcugaacg	agagcaagau	cgugaagcag	2460
gccggcgugg	ccaccaaggg	ccccaacgag	uacauccagg	agaucgaguu	cgagaacuug	2520
uccccccggca	gcgugaucau	cuucagggug	agccuggacc	cccacgccc	gguggccgug	2580
ggcauccugc	ggaaccaccu	gaccaguuc	agccccacu	ucaaguccgg	cagccuggcc	2640
guggacaacg	ccgaccccau	cuugaagauc	ccuucgccu	cccuggccuc	cagguugacc	2700
uuggccgagc	ugaaccagau	ccuguaccgg	ugcgaguccg	aggagaagga	ggacggcggc	2760
ggcugcuacg	acaucaccaa	cugguccgcc	cugaaguacg	ccggccugca	gggcuugaug	2820
uccguguugg	ccgagauca	gccaagaac	gacuugggcc	accccuucug	caacaacuug	2880
agguccggcg	acuggaugau	cgacuacgug	agcaaccggc	ugaucucccg	guccggcacc	2940
aucgccgagg	ugggcaagug	guugcaggcc	auguucuucu	accugaagca	gaucaccccg	3000
uaccugaucc	ccugcuacuu	cgacgccauc	uugaucggcg	ccuacaccac	ccugcuggac	3060
accgccugga	agcagauguc	cagcuucgug	cagaacggcu	ccaccuucgu	gaagcaccug	3120
uccuugggcu	ccgugcagcu	gugcggcgug	ggcaaguucc	ccucccugcc	cauccugucc	3180
cccgcccuga	uggacgugcc	cuacagguug	aacgagauc	ccaaggagaa	ggagcagugc	3240
ugcguguccc	uggccgccgg	cuugccccac	uucuccuccg	gcaucuuccg	gugcuggggc	3300
agggacaccu	ucaucgcccu	gaggggcauc	cugcugauc	ccggccggua	cguggaggcc	3360
aggaacauca	ucuuggccuu	cgccggcacc	cugaggcacg	gccugaucac	caaccugcug	3420
ggcgagggca	ucuacgccag	guacaacugc	gggacgccg	ugugguggug	gcugcagugc	3480
auccaggacu	acugcaagau	ggugcccaac	ggccuggaca	uccugaagug	ccccgugucc	3540
aggauguacc	ccaccgacga	cuccgcccc	uugcccgccg	gcaccucgga	ccagcccuug	3600
uucgagguga	uccaggaggc	caugcagaag	cacaugcagg	gcauccaguu	ccgggagagg	3660
aacgccggcc	cccagauca	ccggaacaug	aaggacgagg	gcuucaacau	caccgccggc	3720

guggacgagg agacuggcuu cguguacggc ggcaaccggu ucaacugcgg caccuggaug	3780
gacaagaugg gcgagagcga cagggccagg aacaggggca uccccgccac ccccagggac	3840
ggcuccgccg uggagaucgu gggccugagc aaguccgccg ugcggugguu gcuggaguug	3900
uccaagaaga acaucuuccc cuaccacgag gugaccguga agaggcacgg caaggccauc	3960
aagguguccu acgacgagug gaacaggaag auccaggaca acuucgagaa gcuguuccac	4020
guguccgagg accccuccga cuugaacgag aagcaccca accuggugca caagcggggc	4080
aucuacaagg acagcuacgg cgccuccagc ccuggugcg acuaccagcu gaggcccaac	4140
uucaccaucg ccaugguggu gggccccgag cuguucacca ccgagaaggc cuggaaggcc	4200
uuggagaucg ccgagaagaa guugcugggc cccugggca ugaagaccuu ggacccccgac	4260
gacauggugu acugcggcau cuacgacaac gccuuggaca acgacaacua caaccuggcc	4320
aagggcuuca acuaccacca gggccccgag uggcuguggc ccaucggcua cuuccugcgg	4380
gccaauguu acuucuccag guugaugggc cccgagacga ccgccaagac caucguguug	4440
gugaagaacg ugcugucccg gcacuacgug caccuggaga ggucccccug gaagggccug	4500
cccgagcuga ccaacgagaa cgcccaguac ugccccuua gcugcgagac gcaggccugg	4560
uccaucgcca ccauccugga gacgcuguac gacuuguag	4599

【發明摘要】**【中文發明名稱】** III 型糖原貯積病治療劑**【英文發明名稱】** THERAPEUTICS FOR GLYCOGEN STORAGE DISEASE

TYPE III

【中文】

本發明提供了多種用於表現人類澱粉- α -1,6-葡萄糖苷酶、4- α -葡聚糖轉移酶 (AGL)或其具有 AGL 活性之片段的可轉譯聚核苷酸及寡聚物分子。該等聚核苷酸及寡聚物分子可表現以提供人類 AGL 或其具有 AGL 活性之片段。該等分子可用作活性劑以便在細胞或個體中表現活性多肽或蛋白質。該等試劑可用於改善、預防個體之與澱粉- α -1,6-葡萄糖苷酶、4- α -葡聚糖轉移酶(AGL)之活性降低相關之疾病或病狀、延遲其發作或對其進行治療的方法中。

【英文】

This invention provides a range of translatable polynucleotide and oligomer molecules for expressing a human amylo-alpha-1,6-glucosidase, 4-alpha-glucanotransferase (AGL), or a fragment thereof having AGL activity. The polynucleotide and oligomer molecules are expressible to provide the human AGL or a fragment thereof having AGL activity. The molecules can be used as active agents to express an active polypeptide or protein in cells or subjects. The agents can be used in methods for ameliorating, preventing, delaying onset, or treating a disease or condition associated with reduced activity of amylo-alpha-1, 6-glucosidase, 4-alpha-glucanotransferase (AGL) in a subject.

【指定代表圖】 無**【代表圖之符號簡單說明】**

無

201903151

申請案號：

申請日：

IPC 分類：

【特徵化學式】

無

【發明申請專利範圍】

【第 1 項】一種用於表現人類澱粉- α -1,6-葡萄糖苷酶、4- α -葡聚糖轉移酶(AGL)或其片段之聚核苷酸，其中該聚核苷酸包含天然及經化學修飾之核苷酸，且可表現以提供人類 AGL 或其具有 AGL 活性之片段。

【第 2 項】如申請專利範圍第 1 項之聚核苷酸，其中該聚核苷酸與人類 AGL 野生型 mRNA 相比經密碼子優化。

【第 3 項】如申請專利範圍第 1 項之聚核苷酸，其中該等經化學修飾之核苷酸係選自

5-羥基胞苷、5-甲基胞苷、5-羥基甲基胞苷、5-羧基胞苷、5-甲醯基胞苷、5-甲氧基胞苷、5-丙炔基胞苷、2-硫基胞苷；

5-羥基尿苷、5-甲基尿苷、5,6-二氫-5-甲基尿苷、2'-O-甲基尿苷、2'-O-甲基-5-甲基尿苷、2'-氟-2'-去氧尿苷、2'-胺基-2'-去氧尿苷、2'-疊氨基-2'-去氧尿苷、4-硫尿苷、5-羥基甲基尿苷、5-羧基尿苷、5-羧基甲酯尿苷、5-甲醯基尿苷、5-甲氧基尿苷、5-丙炔基尿苷、5-溴尿苷、5-碘尿苷、5-氟尿苷；

假尿苷、2'-O-甲基-假尿苷、N¹-羥基假尿苷、N¹-甲基假尿苷、2'-O-甲基-N¹-甲基假尿苷、N¹-乙基假尿苷、N¹-羥基甲基假尿苷及阿糖尿苷(Arauridine)；

N⁶-甲基腺苷、2-胺基腺苷、3-甲基腺苷、7-去氨腺苷、8-側氧基腺苷、肌苷；

噻吩并鳥苷、7-去氨鳥苷、8-側氧基鳥苷及 6-O-甲基鳥嘌呤。

【第 4 項】如申請專利範圍第 1 項之聚核苷酸，其中該等經化學修飾之核苷酸為 N¹-甲基假尿苷。

【第 5 項】如申請專利範圍第 1 項之聚核苷酸，其中該等經化學修飾之核苷酸為 5-甲氧基尿苷。

【第 6 項】如申請專利範圍第 1 項之聚核苷酸，其中該等經化學修飾之核苷酸

為假尿苷與 N¹-甲基假尿苷之組合。

【第 7 項】 如申請專利範圍第 1 項之聚核苷酸，其中該等經化學修飾之核苷酸為 5-甲基胞苷與 N¹-甲基假尿苷之組合。

【第 8 項】 如申請專利範圍第 1 項之聚核苷酸，其中該等經化學修飾之核苷酸為 5-甲氧基尿苷與 N¹-甲基假尿苷之組合。

【第 9 項】 如申請專利範圍第 1 項之聚核苷酸，其中該等經化學修飾之核苷酸為 5-甲氧基尿苷、5-甲基胞苷與 N¹-甲基假尿苷之組合。

【第 10 項】 如前述申請專利範圍中任一項之聚核苷酸，其中該聚核苷酸之轉譯效率與人類 AGL 野生型 mRNA 相比增加至少 50%。

【第 11 項】 如前述申請專利範圍中任一項之聚核苷酸，其中該聚核苷酸之轉譯效率與人類 AGL 野生型 mRNA 相比增加至少三倍。

【第 12 項】 如前述申請專利範圍中任一項之聚核苷酸，其中該聚核苷酸包含 200 至 12,000 個核苷酸。

【第 13 項】 如前述申請專利範圍中任一項之聚核苷酸，其中經化學修飾之核苷酸構成該等核苷酸之 1%至 99%。

【第 14 項】 如前述申請專利範圍中任一項之聚核苷酸，其中經化學修飾之核苷酸構成該等核苷酸之 50%至 99%。

【第 15 項】 如申請專利範圍第 1 項之聚核苷酸，其中該聚核苷酸包含 5'帽、5'非轉譯區、編碼區、3'非轉譯區及尾區。

【第 16 項】 如申請專利範圍第 1 項之聚核苷酸，其中該聚核苷酸包含轉譯增強子。

【第 17 項】 如申請專利範圍第 1 項之聚核苷酸，其中該聚核苷酸在哺乳動物細胞中可轉譯以表現人類 AGL 或其具有 AGL 活性之片段。

【第 18 項】 如申請專利範圍第 1 項之聚核苷酸，其中該聚核苷酸在個體中可

活體內轉譯以表現人類 AGL 或其具有 AGL 活性之片段。

【第 19 項】 如申請專利範圍第 1 項之聚核苷酸，其中該聚核苷酸之轉譯產物為活性人類 AGL 或其具有 AGL 活性之片段。

【第 20 項】 如申請專利範圍第 1 項之聚核苷酸，其中該聚核苷酸與人類 AGL 野生型 mRNA 相比具有降低之免疫原性。

【第 21 項】 如申請專利範圍第 1 項之聚核苷酸，其中該聚核苷酸包含選自 SEQ ID NO: 7-32 或 SEQ ID NO: 41-45 之核鹼基序列。

【第 22 項】 一種用於表現人類澱粉- α -1,6-葡萄糖苷酶、4- α -葡聚糖轉移酶 (AGL)或其片段之可轉譯寡聚物，其中該寡聚物包含天然及經化學修飾之核苷酸、一或多個 UNA 單體，且可表現以提供該人類澱粉- α -1,6-葡萄糖苷酶、4- α -葡聚糖轉移酶(AGL)或其具有 AGL 活性之片段。

【第 23 項】 如申請專利範圍第 22 項之寡聚物，其中該寡聚物與人類 AGL 野生型 mRNA 相比經密碼子優化。

【第 24 項】 如申請專利範圍第 22 項之寡聚物，其中該寡聚物之轉譯效率與人類 AGL 野生型 mRNA 相比增加至少 50%。

【第 25 項】 如申請專利範圍第 22 項之寡聚物，其中該寡聚物之轉譯效率與人類 AGL 野生型 mRNA 相比增加至少三倍。

【第 26 項】 如申請專利範圍第 22 項之寡聚物，其中該等經化學修飾之核苷酸係選自

5-羥基胞苷、5-甲基胞苷、5-羥基甲基胞苷、5-羧基胞苷、5-甲醯基胞苷、5-甲氧基胞苷、5-丙炔基胞苷、2-硫基胞苷；

5-羥基尿苷、5-甲基尿苷、5-羥基甲基尿苷、5-羧基尿苷、5-羧基甲酯尿苷、5-甲醯基尿苷、5-甲氧基尿苷、5-丙炔基尿苷、5-溴尿苷、5-氟尿苷、5-碘尿苷、5,6-二氫-5-甲基尿苷、2'-O-甲基尿苷、2'-O-甲基-5-甲基尿苷、2'-氟-2'-

去氧尿苷、2'-胺基-2'-去氧尿苷、2'-疊氮基-2'-去氧尿苷；

假尿苷、2'-O-甲基-假尿苷、N¹-羥基假尿苷、N¹-甲基假尿苷、N¹-羥基甲基假尿苷、2'-O-甲基-N¹-甲基假尿苷、N¹-乙基假尿苷、阿糖尿苷；

N⁶-甲基腺苷、2-胺基腺苷、3-甲基腺苷、7-去氨腺苷、8-側氧基腺苷、肌苷；

噻吩并鳥苷、7-去氨鳥苷、8-側氧基鳥苷及 6-O-甲基鳥嘌呤。

【第 27 項】 如申請專利範圍第 22 項至第 26 項中任一項之寡聚物，其中該等經化學修飾之核苷酸構成該等核苷酸之 1%至 99%。

【第 28 項】 如申請專利範圍第 22 項至第 27 項中任一項之寡聚物，其中該寡聚物包含 5'帽、5'非轉譯區、編碼區、3'非轉譯區及尾區。

【第 29 項】 如申請專利範圍第 22 項之寡聚物，其中該寡聚物包含轉譯增強子。

【第 30 項】 如申請專利範圍第 22 項之寡聚物，其中該寡聚物在哺乳動物細胞中可轉譯以表現人類澱粉- α -1,6-葡萄糖苷酶、4- α -葡聚糖轉移酶(AGL)或其具有 AGL 活性之片段。

【第 31 項】 如申請專利範圍第 22 項之寡聚物，其中該寡聚物之轉譯產物為活性人類澱粉- α -1,6-葡萄糖苷酶、4- α -葡聚糖轉移酶或其具有 AGL 活性之片段。

【第 32 項】 如申請專利範圍第 22 項之寡聚物，其中該寡聚物與人類 AGL 野生型 mRNA 相比具有降低之免疫原性。

【第 33 項】 如申請專利範圍第 22 項至第 32 項中任一項之寡聚物，其中該寡聚物包含選自 SEQ ID NO: 7-32 或 SEQ ID NO: 41-45 之核鹼基序列。

【第 34 項】 一種聚核苷酸，其包含與選自 SEQ ID NO: 7-32 或 SEQ ID NO: 41-45 之核鹼基序列具有至少 90%一致性之核鹼基序列。

- 【第 35 項】 如申請專利範圍第 34 項之聚核苷酸，其中該聚核苷酸包含與選自 SEQ ID NO: 7-32 或 SEQ ID NO: 41-45 之核鹼基序列具有至少 95%一致性之核鹼基序列。
- 【第 36 項】 如申請專利範圍第 34 項之聚核苷酸，其中該聚核苷酸包含與選自 SEQ ID NO: 7-32 或 SEQ ID NO: 41-45 之核鹼基序列具有至少 99%一致性之核鹼基序列。
- 【第 37 項】 如申請專利範圍第 34 項之聚核苷酸，其中該聚核苷酸包含選自 SEQ ID NO: 7-32 或 SEQ ID NO: 41-45 之核鹼基。
- 【第 38 項】 一種組合物，其包含一或多種如申請專利範圍第 1 項至第 21 項或第 34 項至第 37 項中任一項之聚核苷酸及醫藥學上可接受之載劑。
- 【第 39 項】 一種組合物，其包含一或多種如申請專利範圍第 22 項至第 33 項中任一項之寡聚物及醫藥學上可接受之載劑。
- 【第 40 項】 一種組合物，其包含一或多種如申請專利範圍第 1 項至第 21 項或第 34 項至第 37 項中任一項之聚核苷酸及一或多種如申請專利範圍第 22 項至第 33 項中任一項之寡聚物及醫藥學上可接受之載劑。
- 【第 41 項】 如申請專利範圍第 38 項至第 40 項中任一項之組合物，其中該載劑包含轉染試劑、奈米粒子或脂質體。
- 【第 42 項】 如申請專利範圍第 38 項至第 40 項中任一項之組合物，其係用於醫學療法。
- 【第 43 項】 如申請專利範圍第 38 項至第 40 項中任一項之組合物，其係用於治療人體或動物體。
- 【第 44 項】 一種如申請專利範圍第 38 項至第 40 項中任一項之組合物之用途，其係用於製備或製造用以改善、預防、延遲發作或治療有需要之個體的與澱粉- α -1,6-葡萄糖苷酶、4- α -葡聚糖轉移酶(AGL)之活性降低相關之疾病或

病症的藥物。

【第 45 項】 如申請專利範圍第 44 項之用途，其中該疾病為 III 型糖原貯積病。

【第 46 項】 如申請專利範圍第 45 項之用途，其中該 III 型糖原貯積病係選自 IIIa 型糖原貯積病、IIIb 型糖原貯積病、IIIc 型糖原貯積病及 IIId 型糖原貯積病。

【第 47 項】 一種改善、預防、延遲發作或治療有需要之個體的與澱粉- α -1,6-葡萄糖苷酶、4- α -葡聚糖轉移酶(AGL)之活性降低相關之疾病或病症的方法，該方法包含向該個體投與如申請專利範圍第 38 項至第 40 項中任一項之組合物。

【第 48 項】 如申請專利範圍第 47 項之方法，其中該疾病為 III 型糖原貯積病。

【第 49 項】 如申請專利範圍第 48 項之方法，其中該 III 型糖原貯積病係選自 IIIa 型糖原貯積病、IIIb 型糖原貯積病、IIIc 型糖原貯積病及 IIId 型糖原貯積病。

【第 50 項】 如申請專利範圍第 47 項至第 49 項中任一項之方法，其中該投與為經靜脈內、經皮下、經肺、經肌肉內、經腹膜內、經皮膚、經口、經鼻或吸入。

【第 51 項】 如申請專利範圍第 47 項至第 50 項中任一項之方法，其中該投與為每日一次、每週一次、每兩週一次或每個月一次。

【第 52 項】 如申請專利範圍第 47 項至第 51 項中任一項之方法，其中該投與包含 0.01 至 10 mg/kg 之有效劑量。

【第 53 項】 如申請專利範圍第 47 項至第 52 項中任一項之方法，其中該投與增加該個體之肝臟、血清、血漿、腎臟、心臟、肌肉、腦、腦脊髓液或淋巴結中之 AGL 表現。

【第 54 項】 如申請專利範圍第 47 項之方法，其中在投與之後，該個體之肝

臟中的 AGL 水準為 10 至 1500 ng/mg 總肝蛋白。

【第 55 項】 如申請專利範圍第 47 項之方法，其中在投與之後，該個體之肝臟中的 AGL 水準為 20 至 150 ng/mg 總肝蛋白。

【第 56 項】 一種用於活體內表現人類 AGL 之套組，該套組包含 0.1 至 500 mg 劑量之一或多種如申請專利範圍第 1 項至第 21 項或第 34 項至第 37 項中任一項之聚核苷酸或者一或多種如申請專利範圍第 22 項至第 33 項中任一項之寡聚物及用於投與該劑量之裝置。

【第 57 項】 如申請專利範圍第 56 項之套組，其中該裝置為注射針、靜脈內針或吸入裝置。

【第 58 項】 一種聚核苷酸，其包含與野生型人類 AGL 編碼序列在 SEQ ID NO: 1 之全長人類 AGL 編碼序列上具有低於 80%一致性之核鹼基序列，且其中該人類 AGL 編碼序列與選自 SEQ ID NO: 7-32 或 SEQ ID NO: 41-45 之序列具有至少 80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高一致性。

【第 59 項】 一種聚核苷酸，其係由與野生型人類 AGL 編碼序列在 SEQ ID NO: 1 之全長人類 AGL 編碼序列上具有低於 80%一致性之核鹼基序列組成，且其中該人類 AGL 編碼序列與選自 SEQ ID NO: 7-32 或 SEQ ID NO: 41-45 之序列具有至少 80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高一致性。

【第 60 項】 一種聚核苷酸，其包含與野生型人類 AGL 編碼序列在 SEQ ID NO: 1 之全長人類 AGL 編碼序列上具有低於 80%一致性之核鹼基序列，且其中該人類 AGL 編碼序列與 SEQ ID NO: 19 具有至少 95%一致性。

【第 61 項】 一種聚核苷酸，其包含與野生型人類 AGL 編碼序列在 SEQ ID NO: 1 之全長人類 AGL 編碼序列上具有低於 80%一致性之核鹼基序列，且

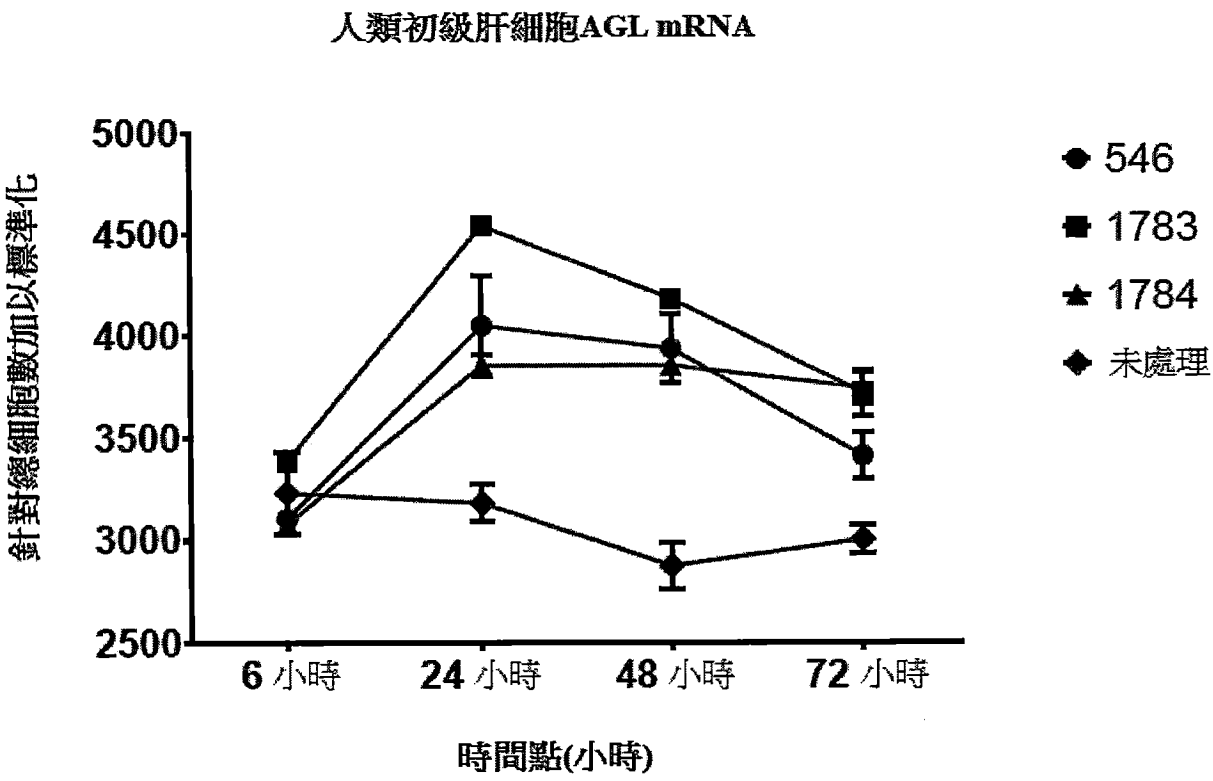
其中該人類 AGL 編碼序列與 SEQ ID NO: 31 具有至少 95%一致性。

【第 62 項】 一種聚核苷酸，其包含與野生型人類 AGL 編碼序列在 SEQ ID NO: 1 之全長人類 AGL 編碼序列上具有低於 80%一致性之核鹼基序列，且其中該人類 AGL 編碼序列與 SEQ ID NO: 45 具有至少 95%一致性。

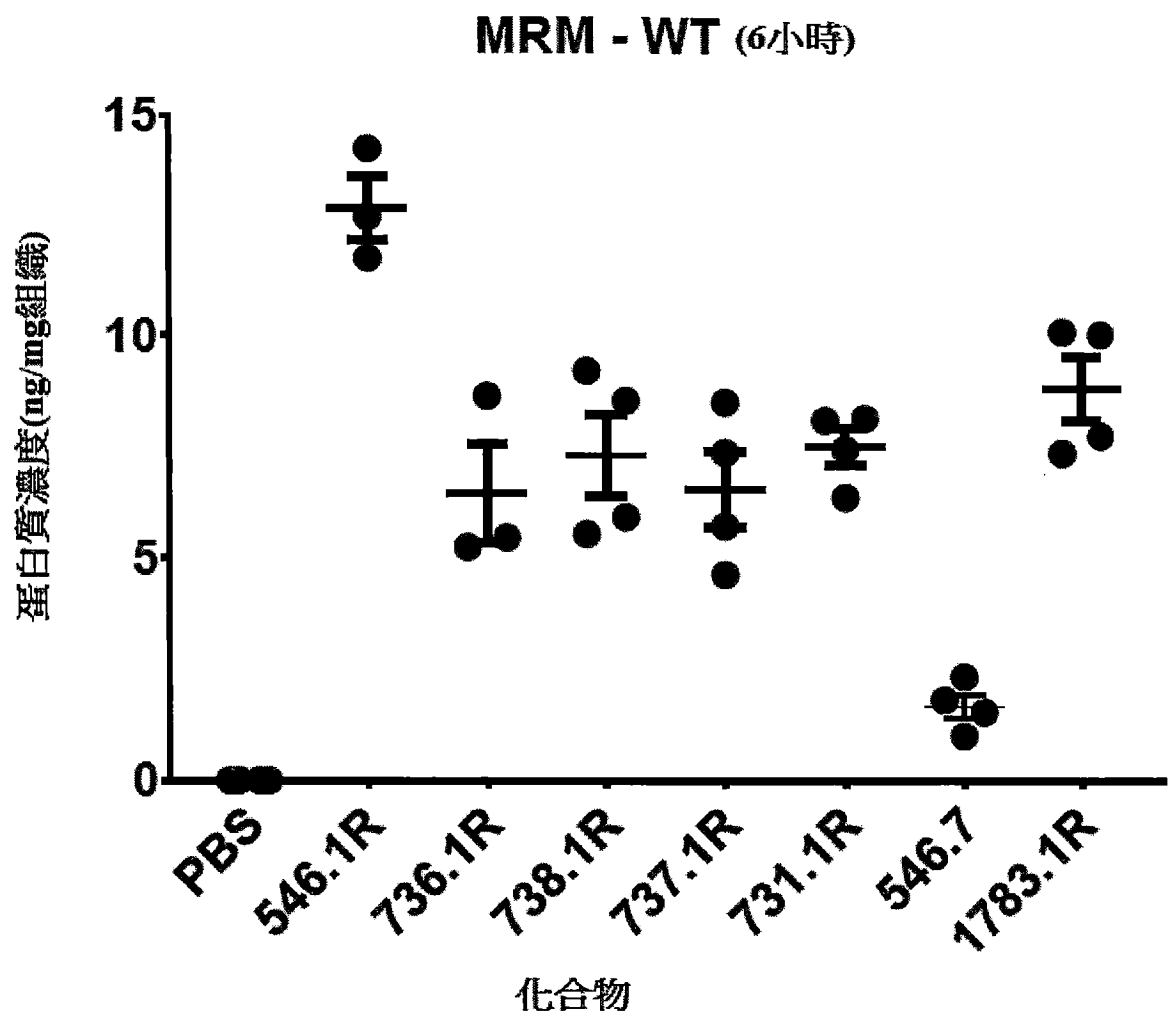
【第 63 項】 一種聚核苷酸，其包含 SEQ ID NO: 19 之核鹼基序列。

【第 64 項】 一種聚核苷酸，其包含 SEQ ID NO: 31 之核鹼基序列。

【第 65 項】 一種聚核苷酸，其包含 SEQ ID NO: 45 之核鹼基序列。

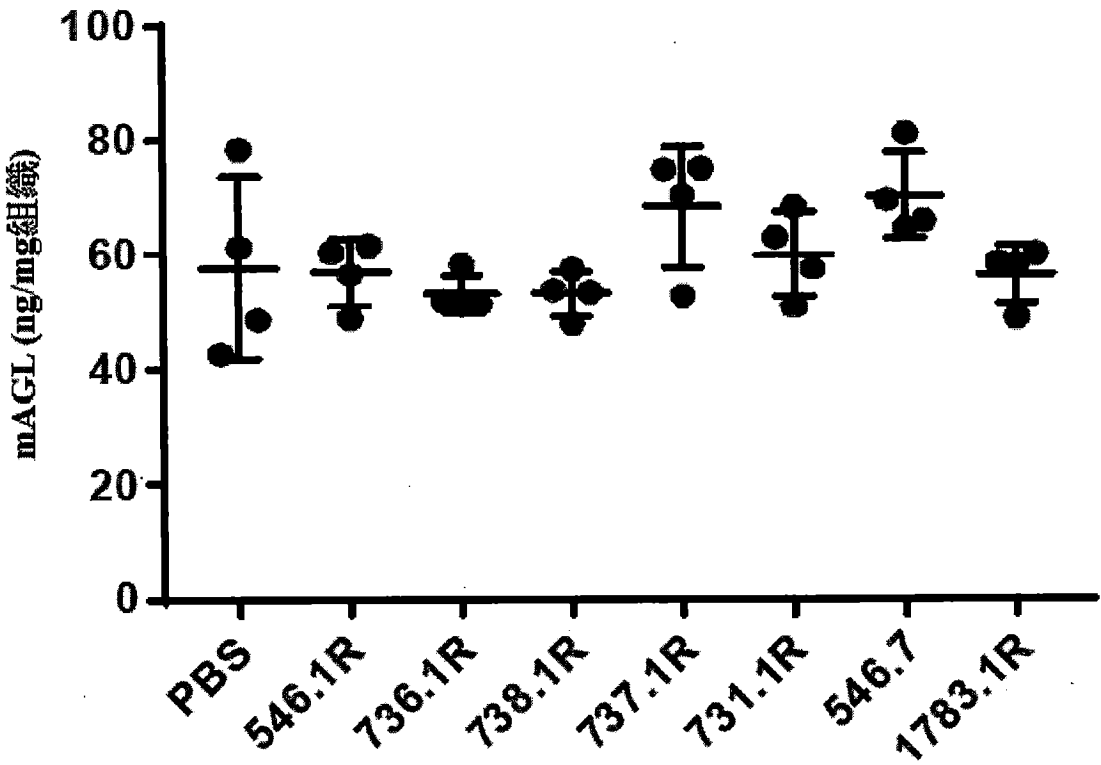


【圖 5】



【圖 6】

給藥後6小時之mAGL蛋白表現(MRM)



【圖 7】

